

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-523529

(P2004-523529A)

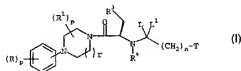
(43) 公表日 平成16年8月5日 (2004. 8. 5)

(51) Int. Cl. ⁷ C O 7 D 217/26 A 6 1 K 31/496 A 6 1 K 31/5377 A 6 1 K 31/5513 A 6 1 P 3/04	F I C O 7 D 217/26 A 6 1 K 31/496 A 6 1 K 31/5377 A 6 1 K 31/5513 A 6 1 P 3/04	テーマコード (参考) 4 C O 3 4 4 C O 6 3 4 C O 8 6 4 H O 3 9
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 598 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2002-559410 (P2002-559410) (86) (22) 出願日 平成14年1月23日 (2002. 1. 23) (85) 翻訳文提出日 平成15年7月23日 (2003. 7. 23) (86) 国際出願番号 PCT/US2002/000517 (87) 国際公開番号 W02002/059108 (87) 国際公開日 平成14年8月1日 (2002. 8. 1) (31) 優先権主張番号 60/263, 471 (32) 優先日 平成13年1月23日 (2001. 1. 23) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 590005922 イーライ・リリー・アンド・カンパニー E L I L L Y A N D C O M P A N Y アメリカ合衆国46285インディアナ州 インディアナポリス市、リリー・コーポ レート・センター (74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄 (74) 代理人 100103230 弁理士 高山 裕貴 (74) 代理人 100087114 弁理士 齋藤 みの里	
最終頁に続く		

(54) 【発明の名称】 メラノコルチンレセプターアゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、肥満、糖尿病ならびに男性および/または女性の性的機能不全の治療に有用な式 (I) のメラノコルチンレセプターアゴニストに関する。

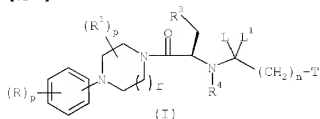


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



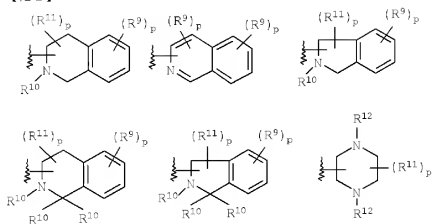
10

【式中、

L および L¹ は独立に水素または共同してオキソであり；

T は、

【化 2】



20

であり；

R は独立して；

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D) C (O) R⁹、(D) C (O) OR⁹、(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、(D) N (R⁹)₂、(D) NR⁹CO R⁹、(D) NR⁹CON (R⁹)₂、(D) NR⁹C (O) OR⁹、

30

40

50

- (D) $\text{NR}^9\text{C}(\text{R}^9) = \text{N}(\text{R}^9)$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ 、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ アリール、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環(ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$
 であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；
 R^1 は、独立に：
 水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D)フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；
 R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；
 R^4 は、独立に：
 水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは
 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である)であり；
 各 R^6 は、独立に：
 水素、
 ハロ、
 オキソ
 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$
 C_1-C_8 アルキル、
 (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリール、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、
 フェニル、
 (D) COR^9 、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$
 (D) OR^9 、
 (D) OCOR^9 、
 (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、

10

20

30

40

50

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール

$(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{qC}_1-\text{C}_8$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{COR}^8$ 、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}$ -ヘテロ環または

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ -ヘテロ環

であり、ここでnは2～8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D) フェニル

$\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}(\text{O})$ フェニル、

$\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキルまたは

SO_2 -フェニル

であり；

Dは、結合または $(\text{CH}_2)_n$ -であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項2】

10

20

30

40

50

R²が、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メトキシ、ベンジルオキシまたはメチルでパラ置換されてもよいフェニルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²が、クロロ、フルオロまたはメトキシでパラ置換されたフェニルである請求項2に記載の化合物。

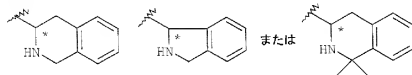
【請求項4】

R²が水素である請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

-(CH₂)_n-Tが、

【化3】



10

【ここで、*はRまたはS立体配置をとるキラル炭素を意味する】
である請求項4に記載の化合物。

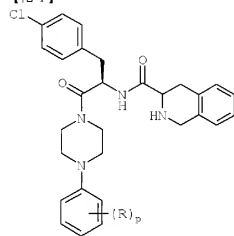
【請求項6】

LおよびL¹が一緒になってオキソであり、キラル炭素がR立体配置をとる請求項5に記載の 20
化合物。

【請求項7】

式I I :

【化4】



30

(I I)

【式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または-(CH₂)_n-であり；

Rは独立して；

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

50

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]q(C_3-C_7$ シクロアルキル)、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素 1 個を含むヘテロ環は除く)

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される 0~5 個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

10

20

30

40

50

- (D) O C O R^9 、
 (D) $\text{O C O}_2 \text{R}^9$ 、
 (D) S R^9 、
 (D) S O R^9 、または
 (D) $\text{S O}_2 \text{R}^9$

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 S R^{10} および $\text{C O}_2 \text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1\text{--C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 S R^{10} および $\text{C O}_2 \text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

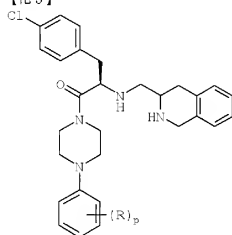
各 R^{10} は、独立に、水素、 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、アリール または $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項8】

式 I I I：

【化5】



(I I I)

【式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素1個を含むヘテロ環は除く)

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環 (窒素を1個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

- (D) OR^9 、
 (D) $OCOR^9$ 、
 (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、または
 (D) SO_2R^9

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に；

10

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環：（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

20

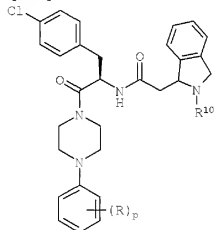
各 R^{10} は、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項9】

式IV：

【化6】



30

40

(IV)

【式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

Rは独立して；

水素、

ヒドロキシ、

50

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、(D) $C(O)R^9$ 、(D) $C(O)OR^9$ 、(D) $C(O)SR^9$ 、(D) $C(O)$ ヘテロアリアル、(D) $C(O)$ ヘテロ環、(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、(D) $N(R^9)_2$ 、(D) NR^9COR^9 、(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、(D) $NR^9SO_2R^9$ 、(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、(D) OR^9 、 OSO_2R^9 、(D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリアル、(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素1個を含むヘテロ環は除く)(D) SR^9 、(D) SOR^9 、(D) SO_2R^9 、または(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、 R^9 から独立に選択される0~5個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

 $N(R^{10})_2$ C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリアル、

ヒドロキシ、

ヘテロ環 (窒素を1個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D) COR^9 、

10

20

30

40

50

- (D) C(O)OR⁹
 (D) OR⁹、
 (D) OCOR⁹、
 (D) OC(O₂R⁹)、
 (D) SR⁹、
 (D) SOR⁹、または
 (D) SO₂R⁹

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁–C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、または¹⁰、SR¹⁰およびC(O₂R¹⁰)からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；
 各R⁹は、独立に：

- 水素、
 C₁–C₈アルキル、
 C₁–C₄ハロアルキル、
 (D) C₃–C₇シクロアルキル、
 (D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは
 ヘテロ環；（酸素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁–C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、または¹⁰、SR¹⁰およびC(O₂R¹⁰)からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各R¹⁰は、独立に、水素、(C₁–C₈)アルキル、C(O)C₁–C₈アルキル、アリールまたはC₃–C₇シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

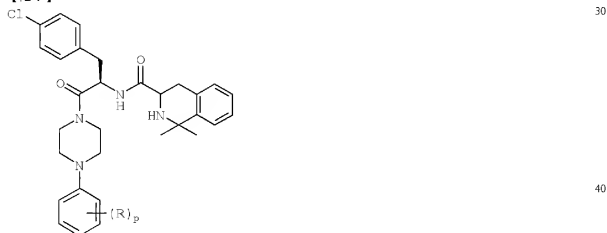
【請求項10】

R¹⁰が水素または(C₁–C₈)アルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

式V：

【化7】



(V)

【式中、

- Pは、0～5であり；
 nは、0～8であり；
 qは、0～1であり；
 Dは、結合または–(CH₂)_n–であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素1個を含むヘテロ環は除く)

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される0~5個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、
フェニル、

- (D) COR^9 、
- (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$
- (D) OR^9 、
- (D) OCOR^9 、
- (D) OCO_2R^9 、
- (D) SR^9 、
- (D) SOR^9 、または
- (D) SO_2R^9

10

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または $^{10}\text{SR}^{10}$ および $^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に；

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

20

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または $^{10}\text{SR}^{10}$ および $^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

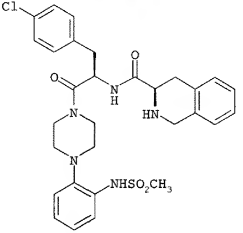
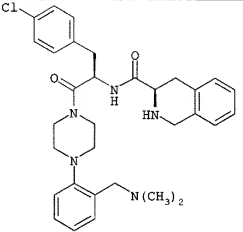
各 R^{10} は、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項12】

以下からなる群から選択される化合物；

【表 1】

化合物の名称	化合物の構造
1 - (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4 - (2-メタンサルホニルアミノフェニル) -ピペラジン	
1 - (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4 - (2-ジメチルアミノメチルフェニル) -ピペラジン	

10

20

30

【表 2】

化合物の名称	化合物の構造
3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-1-[4-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン	
N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(イソブチルメタンシルホニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド	

【請求項 13】

医薬的担体および少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物。

【請求項 14】

インスリン増感剤、インスリン模倣薬、スルホニルウレア、 α -グリコシターゼインヒビター、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、封鎖剤（セキストラント）コレステロール低下剤、 β 3 アドレナリンセブターアゴニスト、神経ペプチド Y アンタゴニスト、ホスホジエステルVインヒビターおよび α 2 アドレナリンセブターアゴニストから選ばれる第 2 の有効成分を含む請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物の製造方法。

【請求項 16】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を投与することを含む哺乳動物における肥満の予防または治療方法。

【請求項 17】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を投与することを含む哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を投与することを含む哺乳動物における男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法。

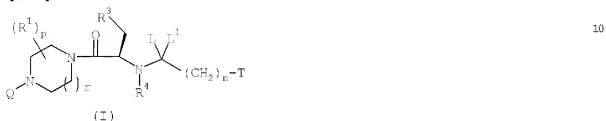
【請求項 19】

男性または女性の性的機能不全が、勃起不全である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

式 I :

【化 8】



【式中、
 $-\text{CLL}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{T}$ は、
 【化 9】



(式中、 R_1 は水素、 C_1-C_8 アルキル、 Boc 、 CBZ 、フェニル、 FMOC または (C_1-C_8 アルキル) フェニルである)
 であり、

Q は、

【化 10】



であり、
 R は独立して：

- 水素、
- ヒドロキシ、
- シアノ、
- ニトロ、
- ハロ、
- C_1-C_8 アルキル、
- C_1-C_8 アルコキシ、
- C_1-C_4 ハロアルキル、
- (D) $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、
- (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
- (D) $\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ 、

40

50

- (D) C (O) ヘテロアリール、
 (D) C (O) ヘテロ環、
 (D) C (O) N (R⁹)₂、
 (D) N (R⁹)₂、
 (D) NR⁹CO R⁹、
 (D) NR⁹CON (R⁹)₂、
 (D) NR⁹C (O) OR⁹、
 (D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、
 (D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、
 (D) NR⁹SO₂R⁹、
 (D) NR⁹SO₂N (R⁹)₂、
 (D) NR⁹(CH₂)_nヘテロ環、
 (D) NR⁹(CH₂)_nヘテロアリール、
 (D) OR⁹、
 OSO₂R⁹、
 (D) [O] q (C₃-C₇シクロアルキル)、
 (D) [O] q (CH₂)_nアリール、
 (D) [O] q (CH₂)_nヘテロアリール、
 (D) [O] q (CH₂)_nヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ

環は除く)
 (D) SR⁹、
 (D) SOR⁹、
 (D) SO₂R⁹、または
 (D) SO₂N (R⁹)₂

であり、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₃-C₇シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、R⁸から独立に選択される 0 ~ 5 個の置換基で場合により置換されており；

R¹は、独立に：

水素、CONH (C₁-C₈アルキル)、C₁-C₈アルキル、(D) フェニル、(D) C₃-C₇シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R²は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C₁-C₈アルキル、(D) C₃-C₇シクロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルキルおよびC₁-C₄ハロアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 の置換基で場合により置換されており；

R⁴は、独立に：

水素、C₁-C₈アルキル、C (O) R⁹、C (O) OR⁹、C₃-C₇シクロアルキルまたは (CH₂)_nO (C₁-C₈アルキル) (n は 2 ~ 8 である) であり；

各R⁸は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

N (R¹⁰)₂

C₁-C₈アルキル、

(D) C₃-C₇シクロアルキル、

C₁-C₄ハロアルキル、

C₁-C₄アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、

10

20

30

40

50

フェニル、

(D) COR⁹、

(D) C(O)OR⁹

(D) OR⁹、

(D) OCOR⁹、

(D) CO₂R⁹、

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、または

(D) SO₂R⁹

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキル¹⁰は、オキソ、C₁-C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、または¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各R⁹は、独立に：

水素、

C₁-C₈アルキル、

C₁-C₄ハロアルキル、

(D) C₃-C₇シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）²⁰

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁-C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、または¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各R¹⁰は、独立に：

水素、(C₁-C₈)アルキル、C(O)C₁-C₈アルキル、アリールまたはC₃-C₇シクロアルキルであり；

Dは、結合または-(CH₂)_n-であり；

nは、0~8であり；

pは、0~5であり；

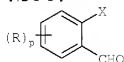
qは、0~1であり；そして³⁰

rは、1~2である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式(1)：

【化11】

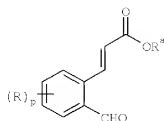


40

(1)

で示される化合物をCH₂Cl-C(O)OR^aと反応させて（ここで、R^aは水素またはC₁-C₈アルキルであり、Xはハロである）、式(2)：

【化 1 2】



(2)

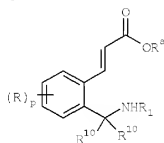
10

の化合物を得；

b) 酸性条件中、アミンの存在下、式 (2) の化合物を還元的にアミノ化して、式 (3)

：

【化 1 3】



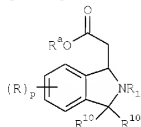
20

(3)

の化合物を得；

c) マイケル付加によって、式 (3) の化合物を環化して、式 (4)：

【化 1 4】



30

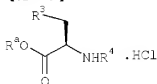
(4)

の化合物またはその立体異性体を得；

d) 式 (4) の化合物またはその立体異性体 (ここで、式 (4) の R' は H である) を式 (5)：

【化 1 5】

40

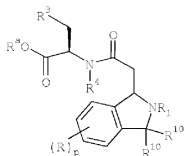


(5)

(ここで、式 (5) の R' は C₁ - C₆ アルキルである)

の化合物とカップリングさせて、式 (6)：

【化 1 6】



10

(6)

の化合物を得；次いで

e) 式 (6) (ここで、R⁴ は H である)

の化合物を構造：

【化 1 7】



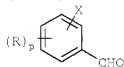
20

で示される化合物とカップリングさせて、式 I の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 2 1】

工程 (a) の

【化 1 8】



30

が 2-プロモベンズアルデヒドである請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

工程 (a) の CH₂CH=C(O)OR がメチルアクリレートである請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

工程 (a) の触媒が、Pd(Ph₃P)₂Cl₂、Pd(Ph₃P)₄Cl₂、Pd(Ph₃P)₄、Pd(Ph₃P)₂Cl₂/CuI、Pd(OAc)₂/Ph₃P-Bu₄NBr、Pd(Ph₃P)₄Cl₂/H₂ および Pd(OAc)₂/P(O-tol)₃ から選ばれ；工程 (a) の塩基が、NR₃ (ここで、R は水素または C₁-C₆ アルキルである) である請求項 2 2 に記載の方法。

40

【請求項 2 4】

工程 (b) のアミンが、ベンジルアミン、α-メチルベンジルアミンおよび BocNH₂ から選ばれる請求項 2 3 に記載の方法。

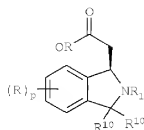
【請求項 2 5】

工程 (b) がさらに、CH₃CN または CH₂Cl₂ 中の NaCNBH₃、Na(OAc)、BH₃、NaBH₄/H⁺ ならびに Et₃SiH および TFA の組合せから選ばれる還元剤の存在下での中間体イミン化合物の還元を含む請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

工程 (c) の式 (4) の化合物の立体異性体が、式 (4 a)：

【化 1 9】



(4 a)

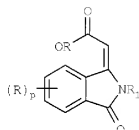
の化合物である請求項 2 5 に記載の方法。

10

【請求項 2 7】

式 (4 a) の化合物が、構造式：

【化 2 0】



20

で示される化合物の不斉水素化によって製造される請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

工程 (c) のマイケル付加が、塩基性処理条件において行われる請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

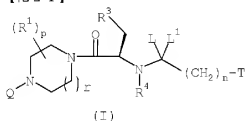
工程 (e) がさらに、式 (4) の化合物の NR1 における脱保護およびまたは保護を含む請求項 2 0 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

式 I

【化 2 1】

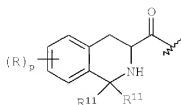


(I)

40

[式中、
-C L L¹ - (C H₂)_n - T は、

【化 2 2】



であり、

Qは、

10

【化 2 3】



であり、

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

20

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D) C (O) R⁹、(D) C (O) OR⁹、(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

30

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、(D) N (R⁹)₂、(D) NR⁹CO R⁹、(D) NR⁹CON (R⁹)₂、(D) NR⁹C (O) OR⁹、(D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、(D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、(D) NR⁹SO₂R⁹、(D) NR⁹SO₂N (R⁹)₂、

40

(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロ環、(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロアリール、(D) OR⁹、OSO₂R⁹、(D) [O] q (C₃ - C₇シクロアルキル)、(D) [O] q (CH₂)_nアリール、(D) [O] q (CH₂)_nヘテロアリール、

(D) [O] q (CH₂)_nヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

(D) SR⁹、

50

- (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは

10

20

30

40

50

、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に水素または (C_1-C_8) アルキルであり、

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

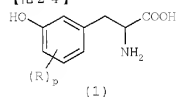
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

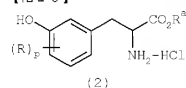
a) 式(1)：

【化24】



の化合物をアルコール R^aOH とエステル化して、式(2)：

【化25】

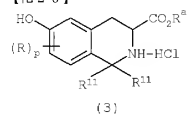


(ここで、 R^a は C_1-C_4 アルキルまたは(D)フェニルである)

の化合物を形成し；

b) 式(2)の化合物を $R^{11}COR^{11}$ と反応させて、式(3)：

【化26】



(ここで、 R^{11} は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルである)

の化合物を形成し；

c) 式(3)の化合物を活性化基と反応させて、式(4)：

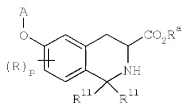
10

20

30

40

【化 2 7】



(4)

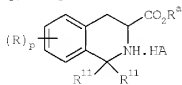
(ここで、Aは活性化基である)

10

の化合物を形成し；

d) 水素添加によって、式(4)の化合物を脱酸素して、式(5)：

【化 2 8】



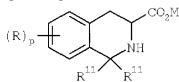
(5)

の化合物を得；

20

e) 必要に応じて式(5)の化合物を無機塩基と反応させて、式(6)：

【化 2 9】



(6)

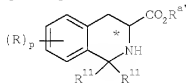
(ここで、HAは酸性基であり、Mは一価のカチオンである)

30

の化合物を形成し；

f) 式(5)または(6)の化合物を分割して、式(7)：

【化 3 0】



(7)

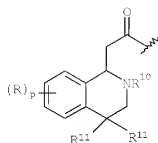
(ここで、Mは水素であり、R^a'はHまたはR^aである)

40

のキラル化合物を得；

g) 式(7)の化合物を式(8)：

【化 3 5】



10

であり、

Qは、

【化 3 6】



であり、

Rは独立して：

20

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D) C (O) R⁹、(D) C (O) OR⁹、

30

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、(D) N (R⁹)₂、(D) NR⁹CO₂R⁹、(D) NR⁹CON (R⁹)₂、(D) NR⁹C (O) OR⁹、(D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、(D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

40

(D) NR⁹SO₂R⁹、(D) NR⁹SO₂N (R⁹)₂、(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロ環、(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロアリール、(D) OR⁹、OSO₂R⁹、(D) [O] q (C₃ - C₇ シクロアルキル) 、(D) [O] q (CH₂)_nアリール、(D) [O] q (CH₂)_nヘテロアリール、(D) [O] q (CH₂)_nヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ 50

環は除く)

- (D) SR^9 、
- (D) SOR^9 、
- (D) SO_2R^9 、または
- (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8$ アルキル)、 C_3-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^2 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO(C_1-C_8$ アルキル) (n は2～8である) であり；

各 R^8 は、独立に：

- 水素、
- ハロ、
- オキソ
- $N(R^{10})_2$

- C_1-C_8 アルキル、
- (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
- C_1-C_4 ハロアルキル、
- C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

- (D) COR^9 、
- (D) $C(O)OR^9$
- (D) OR^9 、
- (D) $OCOR^9$ 、
- (D) OCO_2R^9 、
- (D) SR^9 、
- (D) SOR^9 、または
- (D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

- C_1-C_8 アルキル、
- C_1-C_4 ハロアルキル、

- (D) C_3-C_7 シクロアルキル、

- (D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

- (D) ヘテロアリールまたは

10

20

30

40

50

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 S、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{10} は、独立に水素または (C_1-C_8) アルキルであり；

Dは、結合または $-(CH_2)_N-$ であり；

nは、0～8であり；

10

pは、0～5であり；

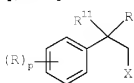
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式(1)：

【化37】



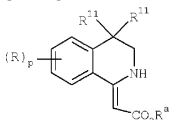
20

(1)

(ここで、Xはハロであり、 R^{11} は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルである)

の化合物を $qNCCH_2CO_2R^a$ (ここで、 R^a は C_1-C_4 アルキルまたはベンジルである)と反応させて、式(2)：

【化38】



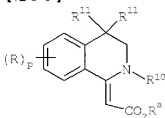
30

(2)

の化合物を得；

b) 式(2)の化合物を保護して、式(3)：

【化39】



40

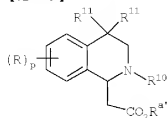
(3)

の化合物を形成し；

50

c) 式 (3) の化合物を水素添加して、式 (4) :

【化 4 0】



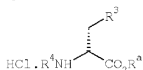
10

(4)

の化合物を得；

d) 式 (4) の化合物 (ここで、R' は水素またはR'である) を式 (5) :

【化 4 1】

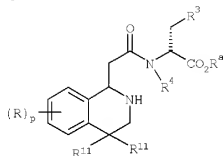


20

(5)

の化合物とカップリングさせて、式 (6) :

【化 4 2】



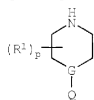
30

(6)

の化合物を得；次いで

e) 式 (6) の化合物を構造式 :

【化 4 3】



40

で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メラノコルチンレセプターの活性化に応答する疾患および障害の治療または予防に有用なメラノコルチンレセプターアゴニスト、さらに詳しくは、メラノコルチンレセプターアゴニストとしてのピペラジン誘導体に関する。

50

【背景技術】

【0002】

プロオピオメラノコルチン (POMC) 誘導ペプチドは、食物摂取に影響を及ぼすことが知られている。幾つかの系統の証拠が、メラノコルチンレセプター (MC-R) ファミリー (これらの中には、脳で発現されるものもある) のGタンパク質共役レセプター (GPCR) が、食物摂取および代謝のコントロールに関与するPOMC誘導ペプチドの標的であるという見解を支持している。

【0003】

MC-Rが肥満に関与しているという証拠として、以下の事柄が挙げられる：i) MC-1R、MC-3RおよびMC-4Rのアntagゴニストを異所性で発現するアグーチ (A^{vy}) マウスが肥満であり、このことは、これらの3つのMC-Rの活動を遮断すると過食および代謝障害を導き出すことを示す；ii) MC-4Rノックアウトマウス(Huszarら, Cell, 88:131-141, 1997)が、アグーチマウスの表現型を繰り返しており、これらのマウスが肥満であること；iii) げっ歯類において脳室内注入された環式ヘプチドペプチドMC-1R、MC-3R、MC-4RおよびMC-5Rアゴニストであるメラノチニン-11 (MT-11) は、幾つかの動物摂食モデル (NPY、ob/ob、アグーチ、空腹) において食物摂取を減少させるが、ICV注入されたSHU-9119 (MC-3R、MC-4Rアntagゴニスト；MC-1RおよびMC-5Rアntagゴニスト) は、この効果を逆行させ、過食を誘発すること；およびiv) α -NDP-MSH誘導体 (HP228) によるZuckerkraut肥満ラットの慢性腹腔内処置が、MC-1R、MC-3R、MC-4RおよびMC-5Rを活性化させ、12週間にわたって食物摂取および体重増加を減らすことが報告されている。

【0004】

このように、5つのMC-Rが広い範囲で確認されており、これらは、異なる組織に発現される。MC-1Rは、チロシナーゼのコントロールを介してフェオメラニンからユーメラニンへの変換をコントロールすることによって毛色に影響を及ぼす延長座 (extension locus) における機能突然変異の優性獲得によって最初に特異決定された。MC-1Rは、主としてメラノサイトにおいて発現される。MC-2Rは、副腎において発現され、ACTHレセプターを提示する。MC-3Rは、脳、腸および胎盤において発現され、食物摂取および胎産のコントロールに関与する。MC-4Rは、脳においてのみ発現され、その不活性化が、肥満を引き起こすことが明らかにされた(A. Kask, 「Selective antagonist for the melanocortin-4-receptor(HS014) increases food intake in free-feeding rats, Biochem. Biophys. Res. Commun., 245:90-93, 1998)。MC-5Rは、白色脂肪、胎盤および外分泌腺などの多くの組織において発現される。脳において、低レベルの発現も見られる。MC-5Rノックアウトマウスは、皮脂腺の脂質産生が低下している(Chenら, Cell, 91:789-798, 1997)。

【0005】

MC-4Rは、他の生理的機能、すなわち、グルーミング行動、勃起および血圧においても役割を演じると思われる。勃起機能不全は、性交を成功させるのに十分な陰茎の勃起に到達することができないという医学的状态を意味する。このよくある状態を述べるのに、用語「不能」が用いられることが多い。合成メラノコルチンレセプターアゴニストが、心因性勃起不全の男性において勃起を起こすことが見出されている(H. Wessellsら, 「Synthetic Melanotropic Peptide Initiates Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study,」 J. Urol., 160: 389-393, 1998)。脳のメラノコルチンレセプターの活性化が、性的興奮の正常な刺激を引き起こすと思われる。男性および/または女性の性的機能不全におけるMC-Rの関与の証拠は、W000/746791に詳述されている。

【0006】

糖尿病は、哺乳動物が筋肉肝臓細胞に貯蔵するためにグルコースをグリコーゲンに変換する能力が低下することから、血液中のグルコースレベルを調節する哺乳動物の能力が損な

10

20

30

40

50

われる疾患である。Ⅰ型糖尿病では、このグルコース貯蔵能力の低下は、インスリン産生の低下に起因する。「ⅠⅠ型糖尿病」または「非インスリン依存性糖尿病」(NIDDM)は、主たるインスリン感受性組織である筋肉、肝臓および脂肪組織などのグルコースおよび脂質代謝におけるインスリンの刺激または調節効果に対する深刻な耐性による糖尿病の形態である。インスリン応答性に対するこの耐性の結果として、筋肉でのグルコース取り込み、酸化および貯蔵におけるインスリンの活性化が不十分になり、脂肪組織における脂肪分解ならびに肝臓におけるグルコース産生および分泌が抑制される。これらの細胞がインスリンに対して鈍感になると、身体は、異常に高レベルのインスリンを産生することによって補おうとするようになり、高インスリン血症が起こる。高インスリン血症は、高血圧も伴い、体重も増加する。インスリンは、インスリン感受性細胞による血液からのグルコース、アミノ酸およびトリグリセリドの細胞取り込みにも関与するので、インスリン非感受性の結果として、心臓血管疾患の危険因子であるトリグリセリドおよびLDLのレベルが上昇する。高血圧を併発する高インスリン血症、体重の増加、トリグリセリドの増加およびLDLの上昇などの症状の一群は、X症候群として知られている。

【0007】

肥満、糖尿病および性的機能不全などの疾患および障害の治療に用いることができるメラノコルチンレセプターのアゴニストとして、スピロピペリジンおよびピペリジン誘導体が、U.S.特許No. 6,294,534 B1, WO 01/70337, WO 00/74679およびWO 01/70708に開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

上述した種々の疾患および障害の治療における未解決の不完全さを考慮して、本発明は、肥満、糖尿病ならびに男性および女性の性的機能不全を治療するためのメラノコルチンレセプターアゴニストとして有用な新規なピペラジン誘導体を提供する。

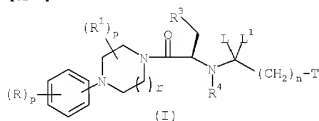
【課題を解決するための手段】

【0009】

【発明の要約】

本発明は、式Ⅰ：

【化1】

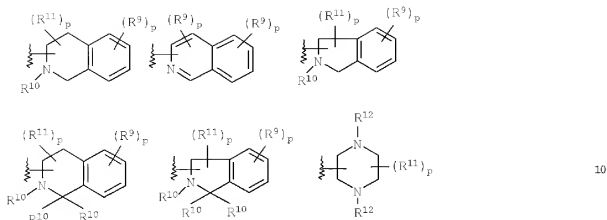


【式中、

LおよびL¹は独立に水素または共同してオキシであり；

Tは、

【化2】



であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈アルキル、

C₁ - C₈アルコキシ、

C₁ - C₄ ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) OR⁹、

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹COR⁹、

(D) NR⁹CON (R⁹)₂、

(D) NR⁹C (O) OR⁹、

(D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹SO₂R⁹、

(D) NR⁹SO₂N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ (CH₂)_nヘテロ環、

(D) NR⁹ (CH₂)_nヘテロアリール、

(D) OR⁹、

O SO₂R⁹、

(D) [O] q (C₃ - C₇シクロアルキル)、

(D) [O] q (CH₂)_nアリール、

(D) [O] q (CH₂)_nヘテロアリール、

(D) [O] q (CH₂)_nヘテロ環 (ここで、q = 1であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、

(D) SO₂R⁹、または

10

20

30

40

50

(D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル)、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル) (n は2～8である) であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N}(\text{R}^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

20

30

40

50

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D)アリール、

(D)ヘテロアリール

$(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n NR^8 SO_2 C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n SO_2 N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n [O] q C_1-C_8$ アルキル、

$(CH_2)_n [O] q (CH_2)_n NR^8 COR^8$ 、

$(CH_2)_n [O] q (CH_2)_n NR^8 SO_2 R^8$ 、

$(CH_2)_n [O] q$ -ヘテロ環または

$(CH_2)_n [O] q (C_1-C_8$ アルキル) $-$ ヘテロ環

であり、ここで n は2～8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D)フェニル

$C(O)C_1-C_8$ アルキル、

$C(O)$ フェニル、

$SO_2 C_1-C_8$ アルキルまたは

SO_2 -フェニル

であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

n は、0～8であり；

p は、0～5であり；

q は、0～1であり；そして

r は、1～2である]

で示される、メラノコルチンレセプターアゴニストとしての新規なビペラジン誘導体またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体に関する。

【0010】

本発明化合物は、治療有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、哺乳動物における肥満または糖尿病の予防または治療に有用である。

【0011】

また本発明化合物は、治療有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、哺乳動物における男性または女性の性的機能不全、さらに詳しくは勃起不全の予防または治療に有用である。

【0012】

医薬的担体および少なくとも1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物または製剤もまた本発明の範囲に含まれる。

【0013】

さらに本発明は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物または製剤の製造方法を含む。

【0014】

本発明はさらに、式(I)の化合物の製造方法を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

10

20

30

40

50

【0015】

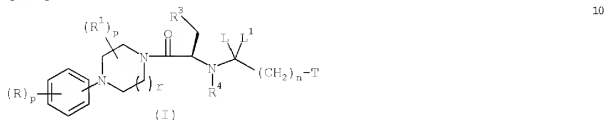
[発明の詳細な記載]

本発明は、メラノコルチンレセプターアゴニスト、さらに詳しくは、メラノコルチンレセプターアゴニストとしてのピペラジン誘導体に関する。本発明化合物は、肥満、糖尿病ならびに勃起不全および女性の性的機能不全といったような性的機能不全などのメラノコルチンレセプターの活性化に応答する疾患および障害の治療または予防に有用である。

【0016】

本発明の様子は、式 I :

【化3】

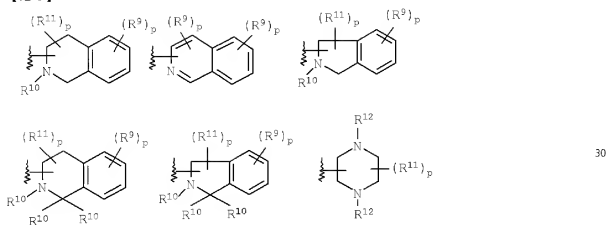


[式中、

LおよびL¹は独立に水素または共同してオキソであり；

Tは、

【化4】



であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁-C₈アルキル、

C₁-C₈アルコキシ、

C₁-C₄ハロアルキル、

(D) C(O) R⁹、

(D) C(O) OR⁹、

(D) C(O) SR⁹、

(D) C(O) ヘテロアリール、

(D) C(O) ヘテロ環、

50

- (D) $C(O)N(R^9)_2$ 、
 (D) $N(R^9)_2$ 、
 (D) NR^9COR^9 、
 (D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9C(O)OR^9$ 、
 (D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、
 (D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9SO_2R^9$ 、
 (D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く）
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $SO_2N(R^9)_2$
 であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される0～5個の置換基の場合により置換されており；
 R^1 は、独立に：
 水素、 $CONH(C_1-C_8$ アルキル)、 C_1-C_8 アルキル、(D)フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；
 R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シア
 ノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3
 の置換基の場合により置換されており；
 R^4 は、独立に：
 水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは
 $(CH_2)_nO(C_1-C_8$ アルキル) (n は2～8である)であり；
 各 R^8 は、独立に：
 水素、
 ハロ、
 オキソ
 $N(R^{10})_2$
 C_1-C_8 アルキル、
 (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリール、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、
 フェニル、
 (D) COR^9 、

10

20

30

40

50

- (D) C (O) OR⁹
- (D) OR⁹、
- (D) OCOR⁹、
- (D) OCCO₂R⁹、
- (D) SR⁹、
- (D) SOR⁹、または
- (D) SO₂R⁹

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁–C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、または¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；
各R⁹は、独立に；

水素、

- C₁–C₈アルキル、
- C₁–C₄ハロアルキル、
- (D) C₃–C₇シクロアルキル、
- (D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、
- (D) ヘテロアリールまたは
- (D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁–C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、または¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；
各R¹⁰は、独立に；

水素、(C₁–C₈)アルキル、C(O)C₂–C₈アルキル、アリールまたはC₃–C₇シクロアルキルであり；
各R¹¹は、独立に；

水素、

- C₁–C₈アルキル、
- (D) アリール、
- (D) ヘテロアリール
- (CH₂)_nN(R⁸)₂、
- (CH₂)_nNR⁸C(O)C₁–C₄アルキル、
- (CH₂)_nNR⁸SO₂C₁–C₈アルキル、
- (CH₂)_nSO₂N(R⁸)₂、
- (CH₂)_n[O]qC₁–C₈アルキル、
- (CH₂)_n[O]q(CH₂)_nNR⁸COR⁸、
- (CH₂)_n[O]q(CH₂)_nNR⁸SO₂R⁸、
- (CH₂)_n[O]qヘテロ環または
- (CH₂)_n[O]q(C₁–C₈アルキル)–ヘテロ環

であり、ここでnは2～8であり；

各R¹²は、独立に；

水素、

- C₁–C₈アルキル、
- (D) フェニル
- C(O)C₁–C₈アルキル、
- C(O)フェニル、
- SO₂C₁–C₈アルキルまたは
- SO₂–フェニル

であり；

Dは、結合または–(CH₂)_n–であり；

nは、0～8であり；

10

20

30

40

50

p は、0～5であり；
q は、0～1であり；そして
r は、1～2である]

で示される化合物、またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体である。

【0017】

式中、 R^3 が、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メトキシ、ベンジルオキシまたはメチルで場合によりパラ置換されたフェニルである上記の本発明の化合物。好ましい R^3 は、クロロ、フルオロまたはメトキシでパラ置換されたフェニルである。

【0018】

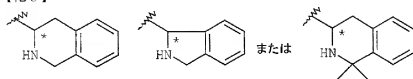
式中、 R^4 が水素である上記の本発明の化合物。

10

【0019】

式中、 $-(CH_2)_n-T$ が：

【化5】



【式中、*は、RまたはS配置を有するキラル炭素原子を示す】
である、上記の本発明の化合物。

20

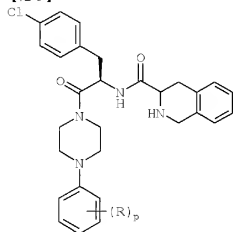
【0020】

式中、Lおよび L^1 は共同してオキソであり、キラル炭素はR配置を有する、上記の本発明の化合物。

【0021】

本発明の好ましい態様は、式II：

【化6】



30

(II)

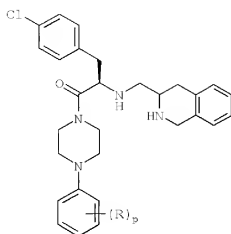
で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を提供する。

【0022】

本発明のさらに別の好ましい態様は、式III：

【化7】

40



10

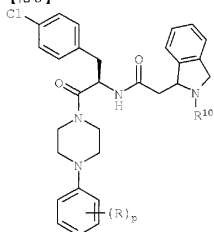
(I I I)

またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を提供する。

【 0 0 2 3 】

本発明のさらに別の好ましい態様は式 I V :

【化 8】



20

30

(I V)

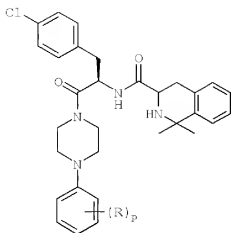
で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を提供する。

【 0 0 2 4 】

本発明のさらに別の好ましい態様は、式 V :

【化 9】

40



10

(V)

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を提供する。

【0025】

式中、

Pは、0～5であり；

20

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

30

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

40

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

50

(D) $[O] q (C_3-C_7 \text{シクロアルキル})$ 、
 (D) $[O] q (CH_2)_n \text{アリール}$ 、
 (D) $[O] q (CH_2)_n \text{ヘテロアリール}$ 、
 (D) $[O] q (CH_2)_n \text{ヘテロ環}$ (ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素 1 個を含むヘテロ環は除く)

(D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される 0～5 個の置換基で場合により置換されており；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

(D) $OCOR^9$ 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または¹⁰、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される 1～3 の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール (ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである)

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；(窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または¹⁰、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される 1～3 の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に、水素、(C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルである]

である、上記式 I I～V で示される本発明の化合物。

10

20

30

40

50

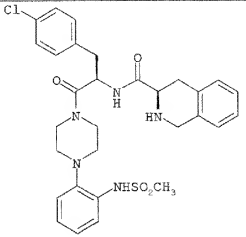
【0026】

式中、 R^{10} が水素または(C_1-C_6)アルキルである、上記式ⅠVで示される本発明の化合物。

【0027】

本発明の最も好ましい化合物は以下のリストに示される化合物である；

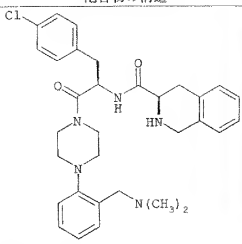
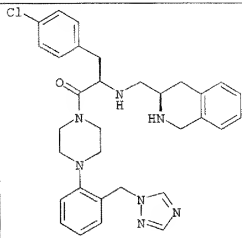
【表1】

化合物名	化合物の構造
1-(D-Tic-4-Cl-D-Phe)- 4-(2-メタンシルボニルアミノ フェニル)ピペラジン	

10

20

【表2】

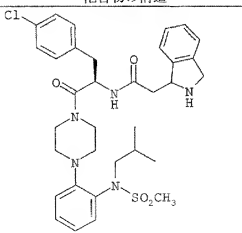
化合物名	化合物の構造
1- (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4- (2-ジメチルアミノメチル- フェニル) -ピペラジン	
3- (4-クロロフェニル) -2- [(1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリン-3-イルメチル) - アミノ] -1- [4- (2- [1, 2,4] トリアゾール-1-イルメチル- フェニル) -ピペラジン-1- イル] -プロパン-1-オン	

10

20

30

【表3】

化合物名	化合物の構造
N- (1- (4-クロロベンジ ル) -2- {4- [2- (イソブチ ルメタンスルホニル-アミノ) - フェニル] -ピペラジン-1-イ ル} -2-オキソ-エチル) -2- (2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドル-1-イル) -アセトアミド	

40

【0028】

また本発明は、医薬的担体および少なくとも1つの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物または製剤を包含する。医薬組成物お

50

よび／または製剤はさらに、インスリン増感剤、インスリン模倣薬、スルホニルウレア、 α -グリコシダーゼインヒビター、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、封鎖剤（セキストラント）コレステロール低下剤、 β 3アドレナリンセブターアゴニスト、神経ペプチドYアンタゴニスト、ホスホジエステルVインヒビターおよび α 2アドレナリンセブターアンタゴニストから選ばれる第2の有効成分を含んでもよい。

【0029】

本発明のさらに別の態様は、上述の式（I）の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくはは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物の製造方法である。

【0030】

本発明のさらに別の態様は、治療有効量の式（I）の化合物を投与することを含む哺乳動物における肥満または糖尿病の予防または治療方法である。

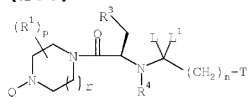
【0031】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物における男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法、さらに詳しくは治療有効量の式（I）の化合物を投与することを含む男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法である。

【0032】

本発明のさらに別の態様は、式I：

【化10】

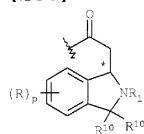


20

(I)

【式中、
-CLL¹-(CH₂)_n-Tは、

【化11】



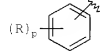
30

（式中、R₁は水素、C₁-C₈アルキル、Boc、CBZ、フェニル、FMOCまたは（C₁-C₈アルキル）フェニルである）

であり、

Qは、

【化12】



であり、

Rは独立して：

水素、

50

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]q(C_3-C_7$ シクロアルキル)、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される 0~5 個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8$ アルキル)、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される 1~3 の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO$ (C_1-C_8 アルキル) (n は 2~8 である) であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

10

20

30

40

50

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

(D) $OCOR^9$ 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

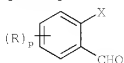
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式(1)：

【化13】



10

30

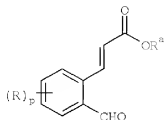
40

50

(1)

で示される化合物を $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ と反応させて（ここで、 R^a は水素または C_1-C_6 アルキルであり、 X はハロである）、式（2）：

【化14】



10

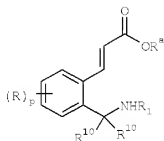
(2)

の化合物を得；

b) 酸性条件中、アミンの存在下、式（2）の化合物を還元的にアミノ化して、式（3）：

：

【化15】



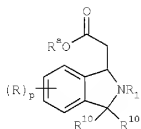
20

(3)

の化合物を得；

c) マイケル付加によって、式（3）の化合物を環化して、式（4）：

【化16】



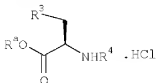
30

(4)

の化合物またはその立体異性体を得；

d) 式（4）の化合物またはその立体異性体（ここで、式（4）の R^a は H である）を式（5）：

【化17】



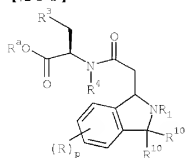
40

(5)

50

(ここで、式 (5) の R^6 は C_1-C_6 アルキルである)
 の化合物とカップリングさせて、式 (6) :

【化 1 8】



10

(6)
 の化合物を得；次いで
 e) 式 (6) (ここで、 R^6 は H である)
 の化合物を構造：

【化 1 9】



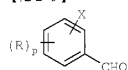
20

で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法である。

【0 0 3 3】

工程 (a) における

【化 2 0】



30

が 2-プロモベンズアルデヒドである、上記の本発明の製造方法。

【0 0 3 4】

上述の本発明方法において、ステップ (a) の $CH_2CH=C(O)OR$ はメチルアクリレートである。

【0 0 3 5】

上述の本発明方法において、ステップ (a) の触媒は、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2/CuI$ 、 $Pd(OAc)_2/Ph_3P-Bu_4NBr$ 、 $Pd(Ph_3P)_4Cl_2/H_2$ および $Pd(OAc)_2/PC(O-tol)_3$ から選ばれ；ステップ (a) の塩基は、 NR_3 (ここで、 R は水素または C_1-C_6 アルキルである) である。

40

【0 0 3 6】

上述の本発明方法において、ステップ (b) のアミンは、ベンジルアミン、 α -メチルベンジルアミンおよび $BocNH_2$ から選ばれる。

【0 0 3 7】

上述の本発明方法において、ステップ (b) はさらに、 CH_3CN または CH_2Cl_2 中の $NaCNBH_3$ 、 $Na(OAc)_3BH_3$ 、 $NaBH_4/H+$ ならびに Et_3SiH および TFA の組合せから選ばれる還元剤の存在下で

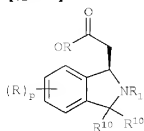
50

の中間体イミン化合物の還元を含む。

【0038】

上述の本発明方法において、ステップ(c)の式(4)の化合物の立体異性体は、式(4a)：

【化21】



10

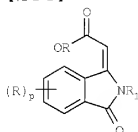
(4a)

の化合物である。

【0039】

上述の本発明方法において、式(4a)の化合物は、構造式：

【化22】



20

で示される化合物の不斉水素化によって製造される。

【0040】

上述の本発明方法において、ステップ(c)のマイケル付加は、塩基性処理条件において 30 行う。

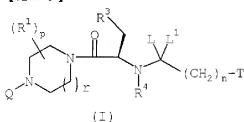
【0041】

上述の本発明方法において、ステップ(e)はさらに、式(4)の化合物のNR₁における脱保護およびまたは保護を含む。

【0042】

本発明のさらに別の態様は、式I

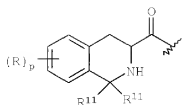
【化23】



40

〔式中、
-CLL¹-(CH₂)_n-Tは、

【化24】



であり、

Qは、

【化25】

10



であり、

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₆ アルキル、

C₁ - C₆ アルコキシ、

C₁ - C₄ ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) OR⁹、

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ COR⁹、

(D) NR⁹ CON (R⁹)₂、

(D) NR⁹ C (O) OR⁹、

(D) NR⁹ C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) NR⁹ C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ SO₂ R⁹、

(D) NR⁹ SO₂ N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ (CH₂)_n ヘテロ環、

(D) NR⁹ (CH₂)_n ヘテロアリール、

(D) OR⁹、

OSO₂ R⁹、

(D) [O] q (C₃ - C₇ シクロアルキル) 、

(D) [O] q (CH₂)_n アリール、

(D) [O] q (CH₂)_n ヘテロアリール、

(D) [O] q (CH₂)_n ヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、

20

30

40

50

(D) SO_2R^9 、または

(D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_2-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^2 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_2-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N}(\text{R}^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる

群から選択される 1～3 の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に水素または (C_1-C_8) アルキルであり、

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

n は、0～8 であり；

p は、0～5 であり；

q は、0～1 であり；そして

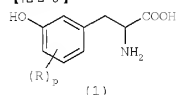
r は、1～2 である]

10

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式 (1)：

【化 2 6】

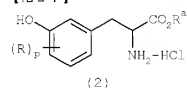


20

(ここで、 R^p は C_1-C_8 アルキルまたは (D) フェニルである)

の化合物をアルコール R^aOH とエステル化して、式 (2)：

【化 2 7】

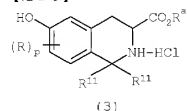


の化合物を形成し；

30

b) 式 (2) の化合物を $R^{11}COR^{11}$ と反応させて、式 (3)：

【化 2 8】



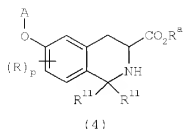
(ここで、 R^{11} は独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである)

40

の化合物を形成し；

c) 式 (3) の化合物を活性化基と反応させて、式 (4)：

【化 2 9】



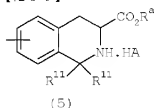
(ここで、Aは活性化基である)

の化合物を形成し；

10

d) 水素添加によって、式(4)の化合物を脱酸素して、式(5)：

【化30】

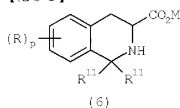


の化合物を得；

20

e) 必要に応じて式(5)の化合物を無機塩基と反応させて、式(6)：

【化31】



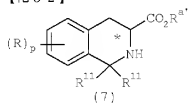
(ここで、HAは酸性基であり、Mは一価のカチオンである)

30

の化合物を形成し；

f) 式(5)または(6)の化合物を分割して、式(7)：

【化32】



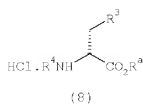
(ここで、Mは水素であり、R^a'はHまたはR^aである)

40

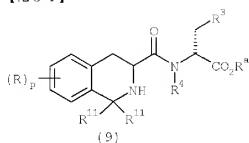
のキラル化合物を得；

g) 式(7)の化合物を式(8)：

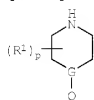
【化33】



の化合物と反応させて、式(9)：
【化34】

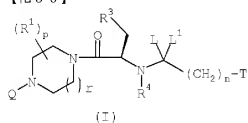


の化合物を得；次いで
h) 式(9)の化合物を式：
【化35】

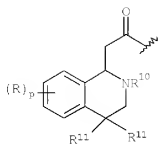


で示される化合物とカップリングさせて、式(I)の化合物を得る工程を含む方法である。

【0043】
さらに別の本発明の態様は、式I：
【化36】



[式中、
-CLL¹-(CH₂)_n-Tは、
【化37】



であり、

Qは、

【化38】



であり、

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

C₁ - C₈ アルコキシ、

C₁ - C₄ ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) OR⁹、

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ COR⁹、

(D) NR⁹ CON (R⁹)₂、

(D) NR⁹ C (O) OR⁹、

(D) NR⁹ C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) NR⁹ C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ SO₂ R⁹、

(D) NR⁹ SO₂ N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ (CH₂)_n ヘテロ環、

(D) NR⁹ (CH₂)_n ヘテロアリール、

(D) OR⁹、

OSO₂ R⁹、

(D) [O] q (C₃ - C₇ シクロアルキル)、

(D) [O] q (CH₂)_n アリール、

(D) [O] q (CH₂)_n ヘテロアリール、

(D) [O] q (CH₂)_n ヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)

10

20

30

40

50

- (D) SR^9 、
- (D) SOR^9 、
- (D) SO_2R^9 、または
- (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される0～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8$ アルキル)、 C_1-C_8 アルキル、(D)フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素 10
に結合している同一の炭素には結合しない；

R^2 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは
(CH_2) $_nO$ (C_1-C_8 アルキル) (n は2～8である) であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、
ハロ、
オキソ
N(R^{10}) $_2$ 20
 C_1-C_8 アルキル、
(D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
ヘテロアリール、
ヒドロキシ、

ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、
フェニル、
(D) COR^9 、
(D) $C(O)OR^9$
(D) OR^9 、
(D) $OCOR^9$ 、
(D) OCO_2R^9 、
(D) SR^9 、
(D) SOR^9 、または
(D) SO_2R^9 30

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキル 40
は、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、N(R^{10}) $_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、
 C_1-C_8 アルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
(D) C_3-C_7 シクロアルキル、
(D)アリール(ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである)、
(D)ヘテロアリールまたは
(D)ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く) 50

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、または 10 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{10} は、独立に水素または (C_1-C_8) アルキルであり；

Dは、結合または $-(CH_2)_N-$ であり；

nは、0~8であり；

pは、0~5であり；

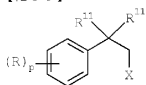
qは、0~1であり；そして

rは、1~2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式(1)：

【化39】

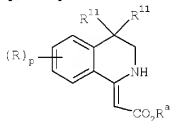


(1)

(ここで、Xはハロであり、 R^{11} は独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである)

の化合物を $ONCH_2CO_2R^a$ (ここで、 R^a は C_1-C_8 アルキルまたはベンジルである)と反応させて、式(2)：

【化40】

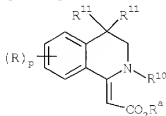


(2)

の化合物を得；

b) 式(2)の化合物を保護して、式(3)：

【化41】

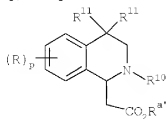


(3)

の化合物を形成し；

c) 式(3)の化合物を水素添加して、式(4)：

【化 4 2】



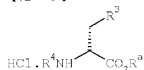
(4)

10

の化合物を得；

d) 式 (4) の化合物 (ここで、R' は水素またはR'である) を式 (5) ；

【化 4 3】

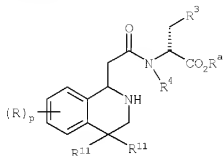


(5)

20

の化合物とカップリングさせて、式 (6) ；

【化 4 4】



30

(6)

の化合物を得；次いで

e) 式 (6) の化合物を式 (7) ；

【化 4 5】



40

(7)

で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法である。

【0 0 4 4】

本明細書を通じて、次の用語は、示された意味をもつ：

用語「アルキル」は、他に特記しない限り、直鎖または分枝鎖のいずれかの飽和立体配置の指定された数の炭素原子をもつアルキル基を意味する。「アルキル」の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルお

50

よびトープチル、ペンチル、ヘキシル、ネオペンチル、イソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前記アルキルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0045】

用語「アルケニル」は、直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置の特定の数の炭素原子をもち、炭素鎖上のいずれかの位置に生じる少なくとも1つの炭素-炭素二重結合をもつ炭化水素鎖であり、エチニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ビニル、2-ブテニルなどが挙げられる。前記アルケニルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0046】

用語「ハロアルキル」は、指示された数の炭素原子をもつアルキル基であり、F、Br、ClおよびIから選ばれる1～5個のハロ原子で置換される。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチルである。

【0047】

用語「アルコキシ」は、酸素橋を介して結合する指示された数の炭素原子をもつアルキル基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシなどが挙げられる。前記アルコキシは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0048】

用語「シクロアルキル」は、それぞれ他の炭化水素置換基で置換されてもよい3～7個のメチレン基よりなる環を意味する。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前記シクロアルキルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0049】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

【0050】

用語「ハロアルキルオキシ」は、酸素橋を介して結合する指示された数の炭素原子をもつハロアルキル基を示し、OCF₃などが挙げられる。前記「ハロアルキルオキシ」は、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0051】

用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントリニルなどを意味し、これらは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0052】

用語「ヘテロアリール」は、O、NまたはSから選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の炭素原子をもつ単環または二環式芳香族環を意味し、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。ヘテロアリールの例として、フラニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、インキサゾリル、オキサゾイル、ピラゾイル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジルおよびプリンル、シノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリン、インキノリンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0053】

「ヘテロシクリル」は、O、NまたはSから選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む飽和または部分飽和の5～14個の炭素原子をもつ単環、二環または三環式環として定義される。「ヘテロシクリル」は、1～4個の窒素原子を含み、さらにOまたはSから選ばれる1個の他のヘテロ原子を含んでもよい「窒素含有ヘテロシクリル」を含む。前記ヘテロシクリルは、前述の態様に挙げた指定された数の置換基で置換されてもよい。

【0054】

本明細書で用いる「哺乳動物」は、ヒトおよびネコ、イヌなどの温血動物を含む。

【0055】

10

20

30

40

50

医薬組成物または製剤における用語「組成物」または「製剤」は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む生成物を包含することを企図している。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明化合物（式（I）の化合物）と医薬的に許容しうる担体を混合することによって製造されるいずれかの組成物を包含する。

【0056】

本明細書で形容詞として用いる用語「医薬的」は、レシビエント哺乳動物に対して実質的に有害ではないことを意味する。

【0057】

用語「単位投与剤形」は、ヒト患者および温血動物などの他の非ヒト動物に対する1回投与量として適当な物理的に分離した単位を意味し、各単位は、所望の利用効果を生み出すように計算された予め決定された量の有効成分（式（I）の化合物）および適当な医薬的担体を含む。

【0058】

本明細書で用いる用語「治療」または「予防」は、その一般的に容認された意味、すなわち、病的状態の進行、重傷度またはその後遺症を予防、禁止、抑止、緩和、改善、遅延、停止または逆行させることを含む。

【0059】

「勃起不全」は、雄性哺乳動物が勃起、射精またはその両方に到達できないという不全に関与する障害である。勃起不全の症状として、勃起到達または維持不能、射精不全、早発射精およびオルガスム到達不能が挙げられる。勃起不全の増加は、年齢に関連することが多く、一般に身体疾患によって、あるいは薬物療法の副作用として引き起こされる。

【0060】

「女性の性的機能不全」には、性欲の欠乏および関連する性的興奮障害、抑制されたオルガスム、陰潤滑困難および陰痙攣が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0061】

本発明化合物には、酸性部分（カルボキシなど）を含むものがあるので、式（I）の化合物は、その塩基付加塩として存在することができる。このような塩として、アンモニウム、アルカリおよびアルカリ金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などの無機塩基から誘導される塩ならびに脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミンなどの塩基性有機アミンから誘導される塩が挙げられる。

【0062】

本発明化合物には、塩基性部分（アミノなど）を含むものがあるので、式（I）の化合物は、その酸付加塩として存在することができる。このような塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、蓚酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、2-ブテン-1, 4ジオン酸塩、3-ヘキシ-2, 5ジオン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、馬尿酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などが挙げられる。式（I）の化合物の好ましい塩は、酸付加塩、より好ましくは塩酸塩である。

【0063】

本明細書に記載の化合物には、ケト-エノール互変異性体などの互変異性体として存在するものもある。個々の互変異性体ならびにその混合物は、本発明の範囲に包含される。

【0064】

有用性

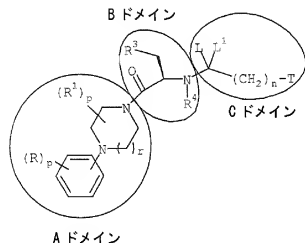
式（I）の化合物は、メラノコルチンレセプターモジュレーター、さらに詳しくは、ヒト

MC-4 レセプターのアゴニストとして有効である。メラノコルチンレセプターアゴニストとして、式 (I) の化合物は、MC-1、MC-2、MC-3、MC-4 および MC-5 など（これらに限定されるものではない）の 1 つまたはそれ以上のメラノコルチンレセプターの活性化に应答する疾患、障害または身体状態の治療に有用である。MC-4 アゴニストによる治療が有効な疾患または身体状態として、上述したものおよび W000/74679（これは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載のものが挙げられる。さらに詳しくは、MC-4 アゴニストによる治療が有効な特定の疾患、障害または身体状態として、肥満または糖尿病、男性もしくは女性の性的機能不全、特に、勃起不全が挙げられる。

【0065】

式 (I) の本発明化合物の種々の態様を記載する場合、以下に示すように、用語「A ドメイン」、「B ドメイン」および「C ドメイン」を用いる。このドメインという概念を以下に図示する。

【化 4 6】



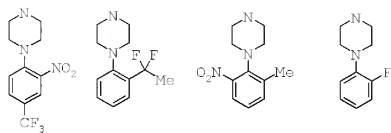
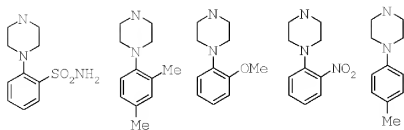
【0066】

次の表は、式 (I) の化合物の「A ドメイン」、「B ドメイン」および「C ドメイン」の例を提供する。これらの表は、例示を目的として提供されるものであり、これらに限定されるものではない。

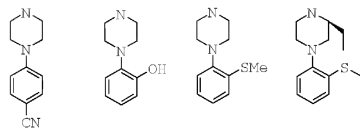
【0067】

「A ドメイン」の例

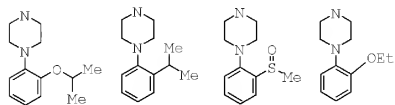
【化 4 7】



10



20

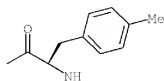
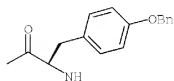
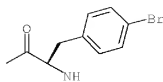
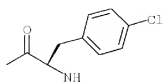


30

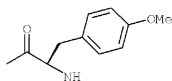
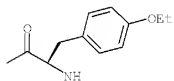
【0068】

「Bドメイン」の例

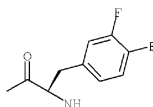
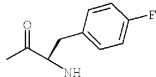
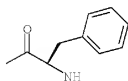
【化48】



10



20

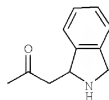
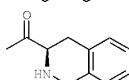
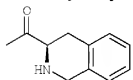
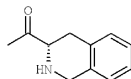
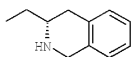
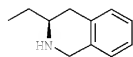


【0069】

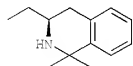
「Cドメイン」の例

【化49】

30



40



【0070】

製剤

式 (I) の化合物は、投与前に単位投与剤形で製剤化するのが好ましい。したがって、本 50

発明には、式（I）の化合物および適当な医薬的担体を含む医薬組成物も包含される。

【0071】

本発明医薬組成物は、周知で、容易に入手可能な成分を用い、周知の手順によって製造される。本発明製剤の製造においては、通例、有効成分（式（I）の化合物）を担体と混合するか、または担体で希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙もしくは容器の形体である担体に封入する。担体が希釈剤である場合、有効成分のためのビヒクル、賦形剤または媒体となる固体、半固体または液体物質である。したがって、該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、乳液剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒体中で）、軟および硬ゼラチンカプセル剤、座剤、滅菌注射液および滅菌包装散剤の剤形をとりうる。

【0072】

適当な担体、賦形剤および希釈剤の幾つかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油が挙げられる。製剤にはさらに、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、保存剤、甘味料または香料を含めることができる。本発明組成物は、有効成分について、患者への投与後の即放性、持続放出性または遅延放出性を提供するように製剤することができる。

【0073】

用量

投与される特定の用量は、それぞれの状況を取り巻く個々の環境によって決定される。これらの環境として、投与経路、レシビエントのこれまでの病歴、治療中の病気の状態または症状、治療中の状態／症状の重篤度ならびにレシビエントの年齢および性別が挙げられる。さらに、当然のことながら、投与される治療用量は、関連する環境を考慮して医師によって決定される。

【0074】

一般に、式（I）の化合物の有効最小1日用量は、約1、5、10、15または20mgである。代表的には、有効最大用量は、約500、1000、60、50または40mgである。適当な用量は、最初に低用量の化合物を投与し、次いで、所望の治療効果が見られるまで徐々に用量を増量するというレシビエントの用量加減に関する医療業界における標準的実践にしたがって、決定される。

【0075】

投与経路

化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、局所、静脈内、筋肉内または鼻腔内経路などの種々の経路によって投与することができる。

【0076】

併用療法

式（I）の化合物は、式（I）の化合物が有用である疾患または身体状態の治療に用いられる他の薬物と併用することができる。このような他の薬物は、通例用いられる経路および量で同時または連続的に投与することができる。式（I）の化合物を1種またはそれ以上の他の薬物と同時に用いる場合、式（I）の化合物に加えて、このような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物には、1種またはそれ以上の他の有効成分も含む組成物が包含される。別々に、あるいは同じ医薬組成物として、式（I）の化合物と併用することができる他の有効成分の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

(a) (i) グリタゾン（たとえば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、BRL49653など）ならびにWO97/27857、WO 97/28115、WO 97/28137およびWO97/27847に記載の化合物などのPPAR- γ アゴニスト；および(ii) などのインスリン増感剤；

10

20

30

40

50

- (b) インスリンまたはインスリン模倣薬；
- (c) トルブタミドおよびグリビッドなどのスルホニルウレア；
- (d) α -グルコシダーゼインヒビター（アカルボースなど）；
- (e) (i) HMG-CoAレダクターゼインヒビター（ロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよび他のスタチン類）；(ii) 封鎖剤（セキストラント）（コレステラミン、コレステロールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）；(iii) ニコチンアルコールニコチン酸またはその塩；(iv) フェノフィブリン酸誘導体（クロフィブラート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート）などのプロリフェレーター-アクチベーター-レセプター- α アゴニスト；(v) β -シトステロールなどのコレステロール吸収のインヒビターおよびメリナミドなどのアシルCoA；コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター；(vi) プロブコール；(vii) ビタミンE；および(viii) サイロメテックスなどのコレステロール低下剤；
- (f) WO97/28149に開示のものなどのPPAR- δ アゴニスト；
- (g) フェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタットおよび β -3アドレナリンレセプターアゴニストなどの抗肥満化合物；
- (h) WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822およびWO 97/20823に開示の神経ペプチドYアンタゴニスト（たとえば、神経ペプチドY5）などの食餌行動改変剤；
- (i) WO 97/36579に記載のPPAR- α アゴニスト；
- (j) WO97/10813に記載のPPAR- γ アゴニスト；
- (k) フルオキセチンおよびセルトラリンなどのセロトニン再取り込みインヒビター；
- (l) MK-0677などの成長ホルモン分泌促進薬；および
- (m) シルデナフィルおよびICI-351などのホスホジエステラゼインヒビター、フェントールアミンメシレートなどの α -2アドレナリンレセプターアンタゴニストおよびアボモルフィンなどのドーパミンレセプターアゴニストといったような男性および/または女性の性的機能不全の治療に有用な作用剤。

【0077】

生物学的アッセイ

A. 結合アッセイ

クローニングされたヒトMCRへの ^{125}I -NDP- α -MSH結合の競合的インヒビターを同定するために、安定にトランスフェクトされたヒト胚腎臓（HEK）293細胞膜を用いて放射リガンド結合アッセイを行う。

【0078】

ヒトまたはラットメラノコルチンレセプターでトランスフェクトしたHEK293細胞を付着単層または懸濁培養のいずれかで成長させる。37℃および5%CO₂/空気雰囲気にて、ダルベッコの変法イーグル培地（DMEM）と25mMのL-グルコース、100ユニット/mlのペニシリンG、100 μ g/mlのストレプトマイシン、250ナノグラム/mlのアンホテリンB、300 μ g/mlのゲンシチンを含み、5%のウシ胎児血清を加えたハムのF12の3:1混合物中、単層細胞を同転ボトル内で成長させる。単層細胞を懸濁培養に付し(Bergら、Biotechniques 40 Vol. 14, No.6, 1993)、0.1mM CaCl₂、2%ウマ血清および細胞-細胞凝集を防ぐために100 μ g/mlのナトリウムヘパリンを含む変法DMEM/F12培地中、スピナまたは振とうフラスコ(37℃および7.5% CO₂/空気オーバーレイ)のいずれかにおいて成長させる。遠心分離によって細胞を採集し、PBSで洗浄し、膜調製まで、ペレットを-80℃にて凍結保存する。

【0079】

次の組成：50mM Tris, pH 7.5, 4℃、250mMのスクロース、1mM MgCl₂、Complete（登録商標）EDTA-フリーブロテアーゼインヒビタータブレット(Boehringer Mannheim)および24 μ g/ml DNase I(Sigma, セントルイス, MO)である10倍体積の膜調製緩衝液（すなわち、緩衝液10mlに対してペレット1g）にペレットを再懸濁する。20ストロークを

用いる電動dounceで細胞をホモジナイズし、ホモジネートを4℃、38,000x gにて40分間遠心分離に付す。ペレットを2.5-7.5 mg/mlの濃度で膜調製緩衝液に再懸濁し、膜ホモジネートの1 mlのアリコート液体窒素素で速く凍結し、次いで、-80℃で貯蔵する。

【0080】

式(I)の化合物(300ピコモル~30マイクロモル)または非標識NDP- α -MSH(1ピコモル~100ナノモル)の溶液を150 μ Lの膜結合緩衝液に加えて、最終濃度(括弧内)を得る。膜結合緩衝液の組成は、次の通りである; 25 mM HEPES、pH 7.5; 10 mM CaCl₂; 0.3 % BSA。0.5-5.0 μ gの膜タンパク質を含む膜結合緩衝液150 μ L、次いで、50ナノモルの¹²⁵I-NDP- α -MSHを加え、最終濃度100ピコモルにする。さらに15 μ LのSPAビーズ(5 mg/ml)を加え、得られる混合物を短時間振とうし、室温にて10時間インキュベートする。Wallace Trilux マイクロプレートシンチレーションカウンターで放射活性を定量する。Cheng-Prusoff 等式: $Ki = IC_{50} / (1 + D/Kd)$ を用いて、競合アッセイにおいて得たI C₅₀値を親和定数(Ki値)に換算する。

【0081】

B. 機能アッセイ

アゴニストおよびアンタゴニストを識別するために機能細胞ベースアッセイを展開する。アゴニストアッセイ: トリプシン/EDTA溶液(0.25%; Life Technologies, ロックビル, MD)を用いてヒトメラノコルチンレセプターを安定して発現しているHEK293細胞(たとえば、Yangら、Mol-Endocrinol, 11(3): 274-80, 1997を参照)を組織培養フラスコから分離する。遠心分離によって細胞を集め、1% L-グルタミンおよび0.5% ウシ胎児血清を補足したDMEM(Life Technologies, ロックビル, MD)に再懸濁する。細胞を計数し、4.5x10⁵/mlに希釈する。

【0082】

式(I)の化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)(最終濃度3x10⁻³~3x10⁻¹⁰M)で希釈し、0.05体積の化合物溶液を0.95体積の細胞懸濁液に加える; DMSOの最終濃度は0.5%である。37℃/5%CO₂にて5時間インキュベートした後、ルシフェリン溶液(50mM Tris, 1 mM MgCl₂, 0.2% Triton-X100, 5mM DTT, 500マイクロモル 補酵素A, 150マイクロモル ATPおよび440マイクロモルルシフェリン)を加えて細胞を溶解し、リポーター遺伝子ルシフェラーゼの活性を定量して、細胞内cAMP産生の間接測定を行う。

【0083】

Wallace Victor 2 照度計を用いて、細胞溶解液からルシフェラーゼの活性を測定する。式(I)の化合物から得られるルーメン産生の量を、100%アゴニストとして定義するNDP- α -MSHに応答して産生されたルーメンの量と比較して、化合物の相対的効力を得る。それ自体の最大レベルの刺激と比較して、最大刺激の半分が得られる化合物濃度としてEC₅₀を決定する。

【0084】

アンタゴニストアッセイ: NDP- α -MSHに応答したルーメン産生をブロックする化合物の能力としてアンタゴニスト活性を定義する。固定濃度の式(I)の化合物の溶液の不在および存在下で、NDP- α -MSHについての濃度-応答曲線を作成する(10x結合アッセイからのKi)。MCR-発現細胞の懸濁液を調製し、NDP- α -MSHおよび化合物溶液とともに前述のように5時間インキュベートする。ルシフェリン試薬を加えて圧制を終了し、ルーメン産生を定量する。等式: $Kb = \text{アンタゴニスト濃度} / [(EC_{50}'/EC_{50}) - 1]$ を用いて、式(I)の化合物の不在下におけるEC₅₀の右方向のシフトから、アンタゴニスト効力を決定する。

【0085】

全細胞cAMP蓄積アッセイ

化合物の調製

アゴニストアッセイにおいて、化合物を100%DMSO中の10mMストック溶液として、NDP- α -MSH(コントロール)を33.3 μ Mストック溶液として調製する。これら

を100% DMSOで連続的に希釈する。化合物プレートに化合物希釈緩衝液(HBSS-092、1 mM アスコルビン酸、1 mM IBMX、0.6% DMSO、0.1% BSA)中、さらに1:200に希釈する。最終濃度範囲は、0.5% DMSO中、化合物については10 μ M~100 μ Mであり、コントロールについては33.33 nM~0.3 μ Mである。このプレートから4つのPET96ウェルプレートに20 μ L移す(すべてのアッセイは、各レセプターについて2回行う)。

【0086】

細胞培養および細胞刺激

MC3RおよびMC4Rを安定してトランスフェクトされたHEK293細胞を、10% FBSおよび1%抗生物質/抗真菌薬物質溶液を含むDMEM中で成長させる。アッセイ当日、酵素フリーの細胞溶解液(HBSS-092、0.1% BSA、10 mM HEPES)で細胞を除去し、1x66細胞/mlにて細胞緩衝液に再懸濁する。20 μ Lの希釈化合物およびコントロールを含むPET96ウェルプレートに40 μ Lの細胞/ウェルを加える。水浴中、37℃にて20分間インキュベートする。50 μ Lのクエンチ緩衝液(50 mM 酢酸ナトリウム、0.25% Triton X-100)を加えてアッセイを停止する。

【0087】

放射性リガンド結合アッセイ

SPA緩衝液(50mM 酢酸ナトリウム、0.1% BSA)中で放射性リガンド結合アッセイを行う。ビーズ、抗体および放射性リガンドをSPA緩衝液で希釈して、96ウェルプレートに対して十分な量を得る。各反応停止ウェルに33.33 μ Lのビーズ、33.33 μ Lの抗体および33.33 μ Lの¹²⁵I-c AMPを含む100 μ Lのカクテルを加える。これは、最終アッセイ体積210 μ L中、6.33 mg/mlのビーズ、0.65%の抗ヤギ抗体および61 pMの¹²⁵I-c AMP (25000~30000 CPM)という最終濃度になる。12時間インキュベートした後、Wallac MicroBetaカウンターでプレートを計数する。

【0088】

同じ条件下でアッセイした標準曲線を用いて、データをピコモルのc AMPに換算する。Activity Baseソフトウェアを用いてデータを分析して、アゴニスト効力(EC₅₀)およびNDP- α -MSHに対する相対効力%データを作成する。

【0089】

C. インビボ食物摂取モデル

1) 1日の食物摂取量

暗サイクル(12時間)開始の1時間前に、雄性のLong-Evansラットに50%プロピレングリコール/人工脳脊髄液5 μ L中の試験化合物の脳血管注射を行う。ICV注射の直前の食物重量から24時間後に残存する食物重量を差し引くことにより、食物摂取を測定する。

【0090】

2) 急性熱量測定

雄性のLong-Evansラットに、暗サイクルの開始後0~5時間の間に、試験化合物を皮下注射、静脈内注射、腹腔内注射、ICV注射または経口強制飼養により投与する。ラットを熱量測定チャンバーに入れ、消費した酸素の体積と、排出された二酸化炭素の体積を1時毎に24時間測定する。摂食量をC₁に記載したように24時間測定する。ラットがチャンバー内の一連の赤外線ビームを横切ったときに運動活性を測定する。これらの測定によって、エネルギー消費量、呼吸商およびエネルギーバランスの計算が可能になる。

【0091】

3) 食餌誘発性肥満マウスにおける食物摂取

4週齢から6.5ヶ月間高脂肪食餌(60%脂肪カロリー)で維持した雄性C57/B16Jマウスに式(1)の化合物を腹腔内投与する。食物摂取および体重を8日間にわたって測定する。レプチン、インスリン、トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロールおよび血中グルコースなどの肥満に関連する生化学的パラメーターを測定する。

【0092】

10

20

30

40

50

D. ラット Ex Copula アッセイ

ex copula 評価中のペニス鞘へのペニスの収縮を防止するために提鞘帯を外科的に除去した性的に成熟した雄性帝王切開誘導 (CD) スプラッグ・ドリーラット (60 日齢) を用いる。動物は、食物および水を自由に摂取することができ、正常の明暗サイクルに維持する。実験は明サイクル中に行う。

【0093】

1) Ex Copula 反射試験のための仰臥拘束の条件付け

この調節を約 4 日間行う。第 1 日、動物を暗い拘束器に入れ、15～30 分間放置する。第 2 日、拘束器内で仰臥位に動物を 15～30 分間拘束する。第 3 日、ペニス鞘収縮状態の仰臥位に動物を 15～30 分間拘束する。第 4 日、ペニスの応答が見られるまで、ペニス鞘収縮状態の仰臥位に動物を拘束する。動物の中には、手順に対して完全に順化するまで、さらに条件付けの日数が必要とするものもある；無応答のものは、続いての評価から除去する。いずれかの取り扱いまたは評価後、動物は、ポジティブ強化を確実にするために褒美を与えられる。

【0094】

2) Ex Copula 反射試験

正常な頭部および足の毛繕いをさせるのに適切な大きさのシリンダーの内側に上部胴体を入れた仰臥位にラットを緩やかに拘束する。400～500 g のラットに対して、シリンダーの直径は、約 8 cm である。下部胴体および後ろ足は非接着性の材料 (ペトラップ) で拘束する。鞘を永続的に収縮位置に維持するために陰茎亀頭を通す穴をあけた一片のペトラップを動物の上に固定する。代表的には、ex copula 生殖反射試験と呼ばれるペニスの応答が見られる。代表的には、鞘収縮後、2、3 分以内に一連のペニスの勃起が自発的に起こる。正常な反射的勃起応答のタイプとして、伸長、充血、カップおよびフリップが挙げられる。伸長は、ペニス本体が伸びることとして分類される。充血は、陰茎亀頭の膨張である。カップは、陰茎亀頭の末端の縁が一瞬張り出してカップを形成するような強い勃起として定義される。フリップは、ペニス本体の背屈である。

【0095】

どのように動物が応答するか、および応答するかどうかを決定するためにベースラインおよび/またはビヒクル評価を行う。動物には、最初の応答までに長い期間があるものがあり、また、全く無応答のものもある。このベースライン評価中、最初の応答までの潜伏期間、応答の数およびタイプを記録する。試験時間枠は、最初の応答後 15 分間である。

【0096】

評価中の最小限の 1 日の後、これらの同じ動物に式 (I) の化合物を 20 mg/kg で投与し、ペニスの応答を評価する。すべての評価は、ビデオテープに記録し、後で評点する。個々の動物に関して、データを集め、薬物処置評価に対して比較されたベースラインおよび/またはビヒクル評価について paired 両側 t 検定を用いて分析する。最少 4 匹の動物を用いて変動を減少させる。

ポジティブ参照コントロールを各実験に含めて、実験の妥当性を確実にする。動物には、行う実験の性質に応じて、多くの投与経路によって投与することができる。投与経路として、静脈内 (IV)、腹腔内 (IP)、皮下 (SC)、および脳血管内 (ICV) が挙げられる。

【0097】

E. 女性の性的機能不全のモデル

女性の性的感受性に関連するげっ歯類のアッセイとして、前湾症のモデルおよび交尾活動の直接観察が挙げられる。また、雄性および雌性ラットの両方におけるオルガスムを測定するための麻酔した脊髄横切開を施したラットにおける尿道生殖反射モデルがある。これらならびに女性の性的機能不全の他の確立された動物モデルは、McKennaら、Am. J. Physiol., (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 30): R1276-R1285, 1991; McKennaら、Pharm. Biochem. Behav., 40: 151-156, 1991; および Takahashiら、Brain Res., 359: 194-207, 1985 に記載されている。

【0098】

本発明化合物の製造

本発明化合物の製造は、順次または収束的合成経路を経て行うことができる。当業者であれば、一般に、式(1)の化合物の3つのドメインが、アミド結合を介して連結すること理解するであろう。BおよびCドメインは、還元または部分還元アミド結合を介して(たとえば、還元的アミノ化を介して)連結されてもよい。したがって、当業者であれば、標準的ペプチドカップリング反応条件を介して3つのドメインを連結する多くの経路および方法を容易に思いつづることができる。

【0099】

語句「標準的ペプチドカップリング反応条件」とは、DCMなどの不活性溶媒中、HOB 10 Tなどの触媒の存在下、EDC、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリム(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスホネートなどの酸活性化剤を用いてカルボン酸をアミンとカップリングさせることを意味する。所望の反応を促進し、望ましくない反応を最少化するためのアミノおよびカルボン酸に対する保護基の使用反応、数多く報告されている。存在する保護基の除去に必要な条件は、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991に見出すことができる。

【0100】

CBZ、BocおよびFMOC保護基が、合成において広範に用いられ、それらの除去条件は、当業者には周知である。たとえば、CBZの除去は、エタノールなどのプロトン性 20 溶媒中、活性炭上のパラジウムなどの貴金属またはその酸化物の存在下、水素での触媒水素添加によって達成することができる。他の潜在的に反応性ある官能基の存在によって触媒水素添加が禁忌である場合、CBZの除去は、酢酸中、またはTFAの混合物による処理によって達成することもできる。Boc保護基の除去は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、TFAまたはHClまたは塩化水素ガスなどの強酸で行われる。FMOC保護基は、DMF中、20%ピペリジンによって除去することができる。

【0101】

式(1)の化合物は、ジアステレオマー混合物で存在する場合、メタノール、酢酸エチルまたはそれらの混合物などの適当な溶媒から分別結晶によってエナンチオマーからなる一 30 対のジアステレオマーに分離することができる。このようにして得られる一対のエナンチオマーは、分割試薬として光学的に活性な酸を用いることによる慣例的手段によって個々の立体異性体に分離することができる。別法として、光学的に純粋な出発物質または立体配置のわかっている試薬を用いる立体特異的合成によって、式(1)の化合物のいずれかのエナンチオマーを得てもよい。

【0102】

本発明化合物は、本発明化合物の製造についてさらに詳しく説明する、以下の反応工程式および実施例の手順にしたがって製造することができる。しかし、実施例において説明される化合物は、本発明とみなされる種類のみを形成すると解釈されるべきではない。

【0103】

以下の反応工程式、製造例および実施例において、種々の試薬の記号および略語は、次の 40 意味をもつ：

BINAP 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

Boc t-ブトキシカルボニル

CBZ ベンジルオキシカルボニル

DCM ジクロロメタン

DEAD アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

eq. 当量

EDC 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・HCl

ESI-MS 電子スプレー質量分析

Et エチル

EtOAc 酢酸エチル

FMOc カルバミン酸9-フルオレニルメチル

HATU ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

HOAT: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

10

HOT 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物

HPLC 高性能液体クロマトグラフィー

HRMS 高分解能質量分析

h(hr) 時間

LRMS 低分解能質量分析

Me メチル

Ms メタンスルホニル

NMM 4-メチルモルホリン

Pd₂(dba)₃ トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)

Ph フェニル

20

Phe フェニルアラニン

Pr プロピル

r.t. 室温

TBAF フッ化テトラブチルアンモニウム

TBS tertブチルジメチルシリル

TFA トリフルオロ酢酸

TEA トリエチルアミン

THF テトラヒドロフラン

Tic 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

TLC 薄層クロマトグラフィー

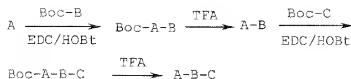
30

【0104】

反応工程式1:カップリング手順

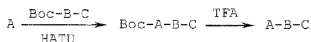
【化50】

方法 1

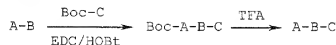


方法 2

10

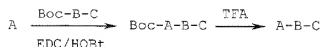


方法 3

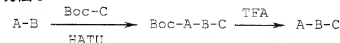


20

方法 4



方法 5



30

【0105】

カップリング手順 1 において、EDC/HOBt の存在下、適当な A ドメイン (たとえば、ビペラジン) を B ドメイン (たとえば、D-Boc-p-Cl-Phe-OH) にカップリングさせ、次いで、Boc 脱保護する。次いで、カップリングさせた A B 化合物を適当な C ドメインにカップリングさせ、次いで、Boc 基を脱保護し、塩を形成する。別法として、C ドメインが Boc 基で保護されない場合、脱保護ステップを行うことなく最終化合物を得ることができる。

【0106】

40

カップリング手順 2 において、HATU の存在下、適当な A ドメイン (たとえば、ビペラジン) を適当な B C ドメインにカップリングさせ、次いで、Boc 基を脱保護し、塩を形成する。別法として、B C ドメインが Boc 基で保護されない場合、脱保護ステップを行うことなく最終化合物を得ることができる。

【0107】

カップリング手順 3 において、EDC/HOBt の存在下、適当な A B ドメインを適当な C ドメインにカップリングさせ、次いで、Boc 基を脱保護し、塩を形成する。

【0108】

カップリング手順 4 において、EDC/HOBt の存在下、適当な B C ドメインを適当な A ドメインにカップリングさせ、次いで、Boc 基を脱保護し、塩を形成する。別法として、C ドメ

50

インがBoc基で保護されない場合、脱保護ステップを行うことなく最終化合物を得ることができる。

【0109】

カップリング手順5において、HATUの存在下、適当なA Bドメインを適当なCドメインにカップリングさせ、次いで、Boc基を脱保護し、塩を形成する。

【0110】

AとBoc-Bのカップリングには、EDC/HOAT、EDC/HOBTまたはDCC/HOBTを用いることができる。

【0111】

一般に、Boc-保護ピペラジン(Aドメイン)の出発物質は、カップリング手順に付す前に、ジメチルスルフィド(DMS)などのカチオンスカベンジャーの存在または不在下、MeOH/Et₂O中、TFA/CH₂Cl₂、HCl/EtOAc、HCl/ジオキサンまたはHClの存在下に、脱保護することができる。それは、カップリング手順に付す前に、あるいは幾つかの場合塩として用いて、遊離塩基にすることができる。

【0112】

CH₂Cl₂、DMF、THFまたは上記溶媒の混合物などの適当な溶媒をカップリング手順に用いることができる。適当な塩基として、トリエチルアミン(TEA)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、N-メチルモルホリン、コリジンまたは2,6-ルチジンが挙げられる。EDC/HOBTを用いる場合、塩基は必要ではない。

【0113】

一般に、反応が完了した後、反応混合物を、EtOAc、CH₂Cl₂またはEt₂Oなどの適当な有機溶媒で希釈することができ、次いで、水、HCl、NaHSO₄、重炭酸塩、NaH₂PO₄、リン酸緩衝液(pH 7)、食塩水またはそのいずれかの混合物などの水性溶液で洗浄する。反応混合物を濃縮し、次いで、適当な有機溶媒および水性溶液に分配することができる。反応混合物を濃縮し、水性処理なしでクロマトグラフィーに付すことができる。

【0114】

チオアニソール、エタンチオールおよびジメチルスルフィド(DMS)などのカチオンスカベンジャーの存在または不在下、MeOH/Et₂O、NH₃/MeOHまたはTBAF中、TFA/CH₂Cl₂、HCl/EtOAc、HCl/ジオキサン、HClの存在下に、BocまたはCBZ、FMOC、CF₃COおよびH₂/Pd-Cなどの保護基を脱保護することができる。脱保護されたアミンを得られる塩として用いるか、またはイオン交換クロマトグラフィーによってフリーベース化することができる。

【0115】

周知の標準的方法を用いることによって、本発明化合物をTFA、塩酸塩またはコハク酸塩などの塩として製造することができる。

【0116】

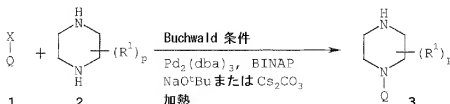
「Aドメイン」の製造のための反応式

本発明のAドメインは、一般的に、周知の化学的変換によって、商業的に入手可能な出発物質から製造することができる。本発明の化合物のAドメインの製造を、以下の反応式で説明する。

「Aドメイン」の反応式

反応式2：バックウォルド

【化51】



X=ハロ;およびQ=アリール

【0117】

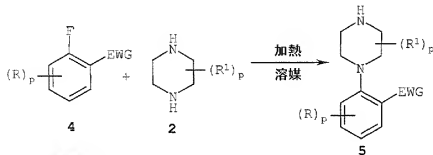
反応式2に示されるように、本発明の化合物の「Aドメイン」は、トルエン等の有機溶媒中、適当な温度にて、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 1,1'-ビ[(2-ジフェニルホスフィン)ナフタレン](BINAP)およびナトリウムt-ブトキシド(NaOtBu)または炭酸セシウム(Cs_2CO_3)の存在下で、ハロー置換アリール1(X-Q)とピペラジン2とをカップリングさせることにより製造することができる。Aドメインの製造のより具体的な例は、以下に記載する。

【0118】

反応式3: SNAr

10

【化52】



20

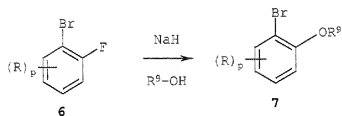
EWG=電子吸引基

反応式3に示すように、本発明の化合物の「Aドメイン」は、適当に置換されたフルオロアリール化合物4およびピペラジン2をそのまままたは適当な溶媒とともに、および適当な塩基とともにまたはなしで、適当に加熱することにより製造することができる。

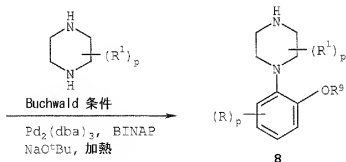
【0119】

反応式4: SNAr 、次いでバックウールド

【化53】



30



40

反応式4に示すように、本発明化合物の「Aドメイン」は、1-ブromo-2-フルオロベンゼン6を、 NaH の存在下で、種々のアルコール($\text{R}^9\text{-OH}$)とともに加熱して、オルト置換されたブromoベンゼン7を得た後、これを上記反応式4に示すようにバックウールド条件に付すことにより製造することができる。

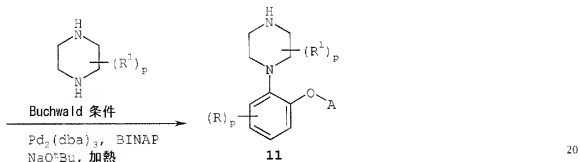
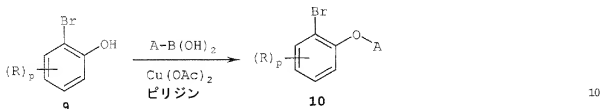
【0120】

50

反応式 5 :

アリールボロン酸を用いた 2-ブロモフェノールの銅が介在する O-アリール化、次いでバックウオルド

【化 5 4】



A はアリールまたはヘテロアリールである。

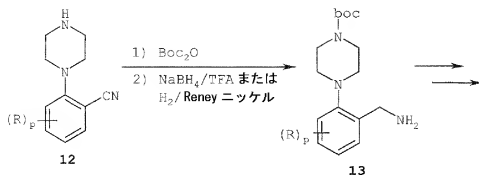
反応式 5 に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、Cu(OAc)₂ およびピリジンの存在下で、2-ブロモフェノール 9 を種々のアリールおよびヘテロアリールボロネート (X-OH) とともに加熱して、オルト置換 ブロモベンゼン 10 を得た後、これをバックウオルド条件に付すことにより製造することができる。

【0121】

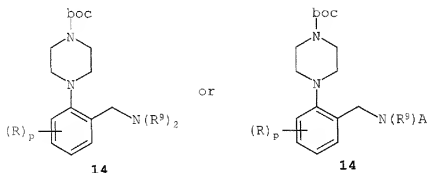
反応式 6 : ベンジルアミン

6 A. ニトリル還元

【化 5 5】



10



20

$A = \text{SO}_2\text{R}^9, \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2, \text{C}(\text{O})\text{R}^9, \text{C}(\text{O})\text{OR}^9, \text{C}(\text{O})\text{SR}^9, \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ など

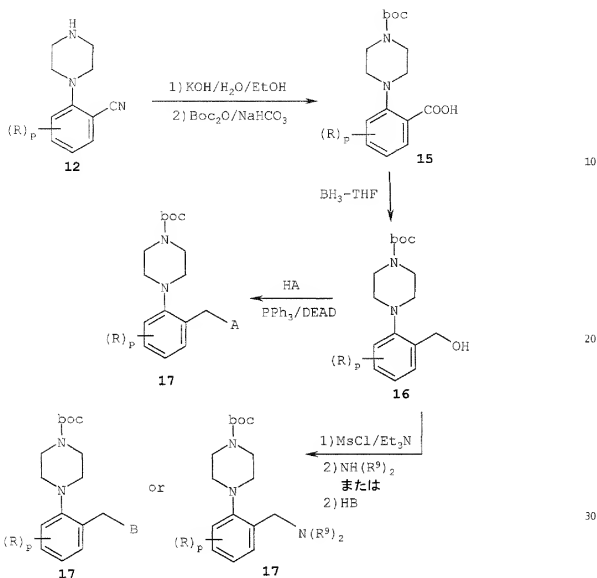
反応式 6 A に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、 NaBH_4 および TFA または H_2 および Raney ニッケルのいずれかを用いて (2-シアノフェニル) ベンジラジンのニトリル 12 を対応するベンジリアミン 13 に還元することにより製造することができる。ベンジリアミン 13 は、当業者に周知の様々な方法を用いて、他のベンジリアミン誘導体 14 に変換することができる。

【0122】

30

6B. ベンジルアルコールが光延またはメシラートを経由して

【化56】



A = 酸性ヘテロアリアル、アジド、イミドなど

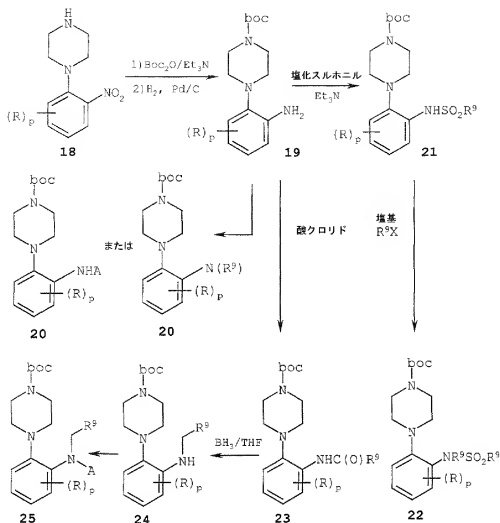
B = 塩基性ヘテロアリアル、ヘテロ環など

反応式 6 B に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、KOH を用いて (2-シア
 ノフェニル) - ピペラジンのニトリル 12 を対応するカルボン酸 15 に加水分解した後
 、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ を用いてベンジルアルコール 16 に還元することにより製造することが
 できる。ベンジルアルコール 16 は、光延条件を用いてまたはメシラートとしてアルコー
 ルを活性化した後、求核置換によって、ベンジリアミン 17 に変換することができる。

【0123】

反応式 7 : 1-Boc-4-(2-アミノフェニル) - ピペラジンの誘導体

【化 57】

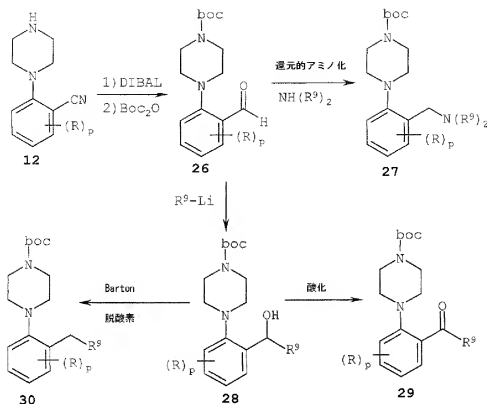

$$A = \text{SO}_2\text{R}^9, \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2, \text{C}(\text{O})\text{R}^9, \text{C}(\text{O})\text{OR}^9, \text{C}(\text{O})\text{SR}^9, \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9), \text{など}$$

反応式 7 に示されるように、本発明化合物の「Aドメイン」は、Boc保護残基でニトロ還元によって 4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン 18 から製造した 1-Boc-4-(2-アミノノフェニル)-ピペラジン 19 から製造することができる。1-Boc-4-(2-アミノノフェニル)-ピペラジン 19 は、当業者に周知の様々な方法を用いて別のアニリン誘導体 20 に変換することができる。スルホンアミド 21 は、種々の塩化スルホンとこの反応によって 1-Boc-4-(2-アミノノフェニル)-ピペラジン 19 から製造することができる。次いで、得られたスルホンアミド 21 は、DMF中、NaHまたは K_2CO_3 を用いて脱プロトン化した後、種々のアルキルハライド(R^3X)を用いてアルキル化して、アルキル化されたスルホンアミド 22 を得ることができる。1-Boc-4-(2-アミノノフェニル)-ピペラジンは、種々の酸クロリドを用いてアシル化してアセトアミド 23 を得ることもできる。アセトアミド 23 は、 BH_3-THF を用いて還元してアルキルアミン 24 を得、これをさらに当業者に周知の様々な方法を用いて別のアミン誘導体 25 に変換することができる。

【 0 1 2 4 】

反応式 8 : 2 - (N-Boc-ピペラジン-1-イル) -ベンズアルデヒドの誘導体

【化58】



10

20

反応式 8 に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、DIBAL を用いて、(2-シアノフェニル)ーピペラジンのニトリル 12 を対応するアルデヒド 26 に還元することにより製造することができる。アルデヒド 26 は、窒素含有複素環を含む種々のアミンとの還元的アミノ化によってベンジルアミン 27 に変換することができる。これらのベンジルアミン 27 は、当業者に周知の種々の方法を用いてさらに別のアミン誘導体に変換することができる。

30

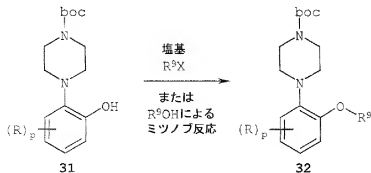
【0125】

アルデヒド 26 は、さらに種々の有機リチウム試薬 (リチウム化したアリールおよびヘテロアリール基を含む) と反応させてアルコール 28 を得ることができる。アルコールは、酸化してケトン 29 を得るかまたは Barton 脱炭素化により脱離して 30 を得ることができる。

【0126】

反応式 9: 1-Boc-4-(2-ヒドロキシフェニル)ーピペラジンの誘導体

【化 59】



40

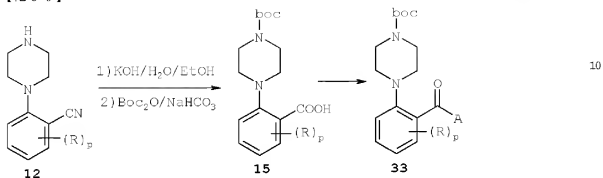
反応式 9 に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、1-Boc-(2-ヒドロキ 50

シーフェニル)ービペラジン 3 1 を塩基およびアルキルハライド (R X) で処理することにより、または R⁹OH を用いて光延条件に付すことによりオルト置換アリアルビペラジン 3 2 を得ることにより製造することができる。

【0127】

反応式 10: 1-Boc-4-(2-カルボキシシーフェニル)ービペラジンの誘導体

【化60】



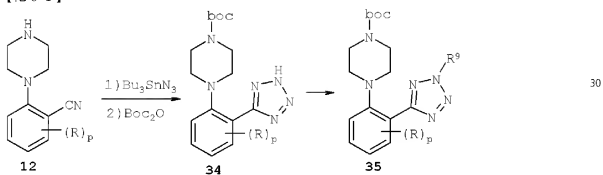
A = ヘテロ環、N (R⁹)₂、または⁹または SR⁹など

反応式 10 に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、KOH を用いて (2-シアノーフェニル)ービペラジンのニトリル 1 2 を対応するカルボン酸 1 5 に加水分解した後、当業者に周知の種々の方法を用いてさらに別のカルボン酸誘導体 3 3 に変換することにより製造することができる。

【0128】

反応式 11: テトラゾール

【化61】



反応式 11 に示すように、本発明化合物の「A ドメイン」は、(2-シアノーフェニル)ービペラジンのニトリル 1 2 とトリブチル t i n アジドとを反応させてテトラゾール 3 4 を得ることにより製造することができる。このテトラゾールは当業者に周知の種々の方法を用いてさらに 3 5 に変換することができる。

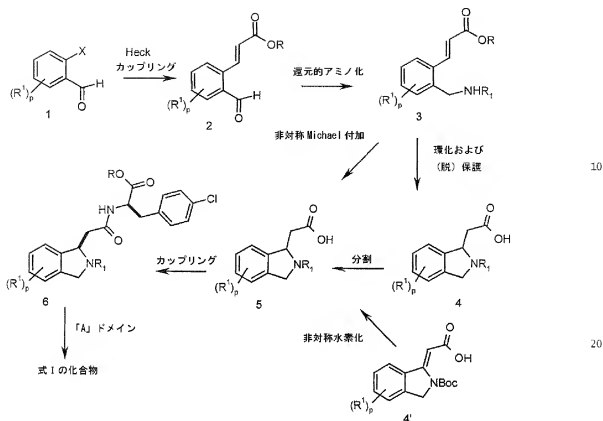
【0129】

本発明はさらに、反応式 1 2 ~ 1 4 に示す本発明の特定の中間体および/または化合物の新規な製造方法を提供する。

【0130】

反応式 1 2:

【化62】



反応式 12 に示されるように、H e c k カップリング、次いで還元のアミノ化、環化および分割を経由する、鍵となる中間体イソインドリノン (5) の集中的合成を開発した。さらに、本発明の化合物および／またはその中間体を製造するための、不斉M i c h a e l 付加および不斉水素化を含む別の合成方法も開発した。

【0 1 3 1】

反応式 12 に示されるように、本発明のイソインドリン化合物は、2-ハロベンズアルデヒド 1 または置換されたその類縁体から製造することができる。好ましい出発物質は、2-プロモベンズアルデヒドまたは置換されたその類縁体である。例えば、アクリル酸メチルを用いる 2-プロモベンズアルデヒド 1 の Pd-介在の Heck カップリングにより α 、 β 置換されたメチルエステル 2 を得、これを還元的アミノ化に付してアミン 3 (または R^1 が例えば Boc であるカルバメート) を得る。カップリング反応を起こさせるために適当な、様々な Heck カップリング試薬および条件が見出された。適当な触媒およびリガンドとしては、 $Pd(OAc)_2/PPh_3$ 、 $Pd(OAc)PPh_3/BU_4NBr$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2/CUI$ 、 $Pd(OAc)_2/P(O-Tol)$ が挙げられる。Heck カップリング反応のための適当な溶媒または溶媒系としては、DMF、トルエンおよび酢酸エチルが挙げられる。より好ましい塩基はトリethylアミンである。

【0 1 3 2】

2のアルデヒド官能基のアミンへの還元のアミノ化は、酸性条件下でのベンジルアミンまたは α -メチルベンジルアミンとの反応、次いで約 pH 5 での初発イミンの NaCNBH_3 を用いた *in situ* 還元によって良好な収率で行なわれる。他の還元剤としては、 $\text{Na}(\text{OAc})$, BH_3 が挙げられ、 NaBH_4/H もまた初発イミンの還元を起こさせるために使用することができる。興味深いことに、得られたアミンは、還元のための酸性条件と同じ酸性条件下でイソインドリジン化合物のように環化する。この還元的アミノ化工程で、 BocNH_2 を、ベンジルアミンの代わりに用いることによって化合物 4 の直接的な製造も行行うことができる。様々な還元剤の探索から、 CH_3CN 中の Et_3SiH と TFA の組合せ

が、 BocNH_2 を用いた還元的アミノ化の好ましい方法であることが示された。

【0133】

N-Boc イソインドリンカルボン酸 5 は、分子間 Michael 付加およびエステル加水分解によって、カルバメートとしての 3 から製造することもできる。結晶化によるイソインドリンカルボン酸 4 の分割の後、エナンチオ的に純粋な化合物 5 が得られる。

【0134】

イソインドリンカルボン酸 5 の合成のための 2 つの別の不斉合成法、即ち、不斉 Michael 付加および不斉水素化、を開発した。不斉 Michael 付加法では、 α -メチルベンジルアミンをキラル補助基として用いてエナンチオ選択性を導入する。不斉水素化法では、化合物 4' をキラルリガンドの存在下で立体選択的に 5 に変換することができる。 10

【0135】

最後に、化合物 6 (「BC」部分) を得るための、イソインドリン 5 と「B」ドメイン部分、即ち、D-CIPhe とのカップリングは、標準的なアミノ酸カップリング反応、例えば、EDC または EDCI または他の活性化剤を適当なジメチルアミノピリジン (DMAPI) の存在下で用いることにより、行なわれる。次いで、当業者に周知のカップリング反応により、生成物 (6) を「A」ドメイン部分とカップリングさせて目的の式 I で示される MC4R アゴニスト化合物を得る。

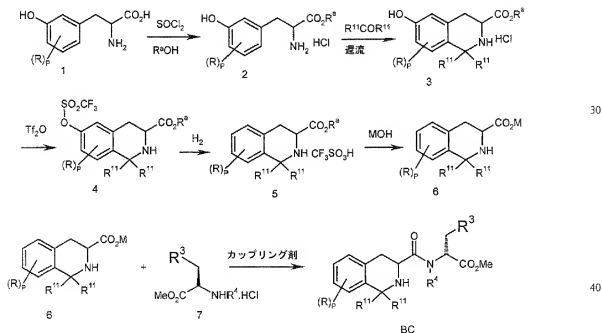
【0136】

好ましくは、このイソインドリンまたは他の「C」ドメイン部分を、カップリングした「AB」ドメイン部分とカップリングさせて式 I の化合物を形成する。 20

【0137】

反応式 13:

【化 63】



$\text{M} = \text{Li}^+, \text{K}^+, \text{Na}^+$

反応式 13 に示されるように、 m -チロシンエステルまたはその置換された類縁体を含む類縁体は、酸ハライドを形成した後、アルコール、即ち、メタノールまたはエタノール、からのアルコキシ基によってハライドの求核置換を行うことによりエステル化することができる。チオニルクロリドまたはその他のハライド源を用いる場合は、その生成物を酸付加塩 (2) として単離することができる。得られたエステル (2) は、適当なケトンま 50

たはアルデヒドを還流条件下に加熱することによって Pictet-Spengler 反応に付す。例えば、非置換のイソキノリン骨格 (3) は、ホルムアルデヒドを Pictet-Spengler 反応で用いることによって形成することができる。他方、R¹¹ がメチルである gem-ジメチル置換のイソキノリンは、ケトン源としてアセトンおよび溶媒を用いることにより形成することができる。他の反応性が低い置換基は、本発明の実施のために R¹¹ 基として置換することができる。

【0138】

生成物イソキノリン (3) は、酸付加塩として好ましく単離することができる。m-チロシンを出発物質として用いる場合は、フリーのヒドロキシル基を適当な脱離基を用いて保護/活性化することにより、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物またはメタンスルホン酸との反応により、塩基の存在下でトリフラートまたはメシラートを形成することにより脱離する。トリフラートは、トリフルオロメタン置換基の電子吸引効果が存在するために、脱離素化のための化合物 (3) を形成するために好ましい基である。脱離素化反応は、約 50 psi の水素化によって行う。生成物 (4) は酸付加塩として単離することができる。生成物 (4) を塩基性条件下で水素化し酸塩を得る。上記の加水分解に適当な塩基としては水性の水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびナトリウム水酸化リチウムが挙げられる。この反応は、好ましくは、水性溶媒と有機溶媒の混合物中で行う。塩基を添加している間の発熱を調節して (即ち、約 35℃以下に) 過熱または「暴走反応」を防ぐ。反応生成物は、水性での処理によって単離することができる。あるいは、混合物全体を濃縮し、有機溶媒で洗浄して、結晶化した後所望の生成物 (6) 得ることができる。

【0139】

次いで、生成物 (6) を「B」ドメイン基質、例えば、上記および実験の節に記載した 4-クロロ-D-フェニルアラニンと反応させる。次いで、得られた「BC」組合せ生成物を「A」ドメイン部分と反応させてそれぞれの式 I の化合物を形成する。あるいは、生成物 (6) を「AB」ドメイン組合せ生成物を反応させて式 I で示される化合物を得ることができる。

【0140】

当業者は、カルバメート、イソキノリニル窒素での置換されたアミンまたはフリーのアミンを形成するための、反応式 13 における中間体の特定の保護および脱保護が可能であり、本発明の範囲内であることを認識する。特に記載しない限り、本明細書に記載した反応を行うための試薬および手順は、当業者に周知であり、Advanced Organic Chemistry by J. March, 5th edition, Wiley Interscience Publishers, New York, NY や、そこに引用されている文献等の参考書において見つけることができる。

【0141】

別の方法では、イソキノリン生成物、即ち化合物 (3) または (5) (それらの N-保護された類縁体を含む) は、例えば L-酒石酸、デヒドロアビエチルアミンまたは当業者に周知の他の分割剤等の分割剤との反応によって分割することができる。

【0142】

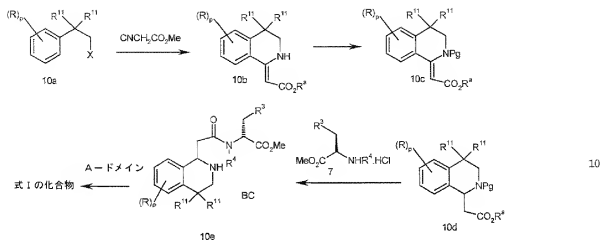
あるいは、不斉の出発物質を用いることによって、生成物 (6) の不斉類縁体を製造することができる。例えば、反応式 13、および実施例に記載し、説明したのと本質的に同様の反応において、m-チロシンエステルの代わりに L-DOPA を用いて化合物 (6) の不斉類縁体を得ることができる。

【0143】

テトラヒドロイソキノリン酢酸誘導体は、以下の反応式 14 に示されるように製造することができる：

反応式 14:

【化 6 4】



反応式 14 に示されるように、式 10 a で示される化合物〔式中、X はハロゲン、好ましくはブロモまたはクロロであり、R および R¹¹ は前記と同意義であり、商業的に入手するか、商業的に入手可能な出発物質から調製する〕を、シアノメチルエチル酢酸塩と反応させて式 10 b で示される化合物を得る。式 10 b の化合物を、適当な保護基 (P^g) で化合物 10 c として保護した後、例えば、キラル (水素化条件、即ち、不斉水素化か非不斉水素化に依存して) であってよい式 10 d で示される化合物を形成するための不斉水素化を含む水素化条件に付すことができる。式 10 d の化合物またはその立体異性体は、B ドメイン部分、例えば 4-クロロ-D-phenol と反応させて、BC 部分 (10 e) を得る。式 10 e の化合物を A ドメイン部分を反応させて式 I で示される化合物を得る。具体的な反応工程の詳細は、本明細書および実験の節に教示した反応と同様である。さらに、当業者は、加水分解および脱保護としてのそのような中間体の反応は、示した反応式の特定の工程において最適な収率を達成することが必要であるかもしれないことを認識する。さらに、当業者は、式 I の化合物を得るための、ベンゼン環に対する N-アルキル化または N-アシル化、およびアルキル化等のさらなる共通の操作を認識する。

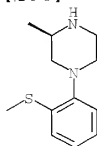
【0144】

A ドメインの詳細な製造例を以下に記載する。

製造例 1 A (NaOtBu を用いるバックウォルド)

(3R) - 3-メチル - (2-メチルチオフェニル) ピペラジン

【化 65】



2-プロモチオアニソール (300 mg, 1.48 mmol)、(R) - 2-メチルピペラジン (185 mg, 1.85 mmol)、Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.35 mmol)、BINAP (41 mg, 0.66 mmol)、ナトリウムターブトキシド (200 mg, 2.08 mmol) および無水トルエン (3 mL) を 15 mL の丸底フラスコ中で混合した。フラスコ内の空気を排出させ、窒素でフラッシュした (3×)。この混合物を油浴に入れ、100℃に加熱した。約 1.2 時間加熱した後、この混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し (100 mL)、セライトで濾過し、濃縮して粗製の油状物 (285 mg) を得た。この油状物を

陽イオン交換カラムに加え、カラムをメタノール（100 mL）、次いで2 M アンモニア/メタノール（100 mL）でフラッシュした。この塩基性メタノール溶液を濃縮して油状物を得た（250 mg）。この油状物を、19:1ジクロロメタン:0.5 M アンモニア/メタノールを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製して最終生成物を油状物として得た（160 mg, 58%）。LRMS (ESI+): 223.0 (M+1)

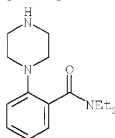
【0145】

製造例 2 A (CsCO₃を用いるバックウォード)

4- (2-ジエチルカルバモイル-フェニル) -ピペラジン

【化66】

10



HOBT (2.72 g, 10.08 mmol)、DIPEA (3.52 mL, 20.16 mmol)、2-ブプロモ安息香酸 (4.08 g, 10.08 mmol)、およびジエチルアミン (2.08 mL, 10.08 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、室温で約30分間攪拌した。EDCI (3.86 g, 10.08 mmol) を加え、この混合物を室温で約16時間攪拌した。この反応物を濃縮して油状物を得、この油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製して2-ブプロモ-N, N-ジエチル-ベンズアミド (3.35 g, 68%) を黄色の油状物として得た。

【0146】

ピペラジン (4.89 mg, 4.8 mmol)、2-ブプロモ-N, N-ジエチル-ベンズアミド (1 g, 3.95 mmol)、Pd₂(dba)₃ (235 mg, 0.2 mmol)、BINAP (442 mg, 0.6 mmol)、および炭酸セシウム (3 g, 5.53 mmol) トルエン (20 mL) 中で共に混合した。この混合物を脱気し、100℃に約72時間加熱した。混合物をエーテルで希釈し (100 mL)、セライトで濾過した。濾液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより標題の化合物を (480 mg, 47%) を褐色の油状物として得た。LRMS (ESI+): 262.2 (M+1)

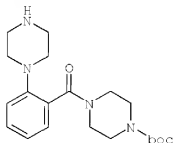
【0147】

製造例 3 A

1-Boc-4- (2-ピペラジン-1-イル-ベンゾイル) -ピペラジン

【化67】

40



Boc 保護したピペラジン (849 mg, 4.56 mmol) を DCM (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.54 mL, 18.2 mmol) を加えた。攪拌したこの溶液に、オルト-ブプロモベンゾイルクロリド (2 g, 9.11 mmol) を、窒素下でシリンジを用いて加

50

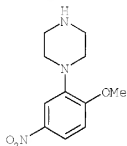
えた。この系を室温にて約12時間攪拌した。この反応物を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、1-Boc-4-(2-ブロモ-)-ピペラジン(1.48g, 8.85mmol)を白色の泡状物として得た。1-Boc-4-(2-ブロモ-ベンゾイル)-ピペラジンを製造例1Aと同様にピペラジンとカップリングさせた。LRMS(ESI+): 375.2 (M+1)

【0148】

製造例4A

1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-ピペラジン

【化68】



10

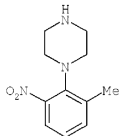
1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジンは、ピペラジンを2-ブロモ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼンとカップリングさせることを除いては、製造例1Aと同様に製造した。LRMS(ESI+): 238.4 (M+1)

【0149】

製造例5A

1-(2-メチル-6-ニトロフェニル)-ピペラジン

【化69】



30

1-(2-メチル-6-ニトロフェニル)ピペラジンは、ピペラジンを2-ブロモ-1-メチル-3-ニトロベンゼンとカップリングさせることを除いては、製造例1Aと同様に製造した。LRMS(ESI+): 222.4 (M+1)

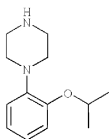
【0150】

製造例6A

1-(2-イソプロポキシフェニル)-ピペラジン

【化70】

40



標題の化合物は、ピペラジンを 1-ブロモ-2-イソプロポキシベンゼンとカップリン 10
グさせることを除いては、製造例 1 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 221

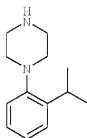
・4 (M+1)

【0151】

製造例 7 A

1-(2-イソプロピルフェニル)ピペラジン

【化71】



20

標題の化合物は、ピペラジンを 1-ブロモ-2-イソプロピルベンゼンとカップリング 20
させることを除いては、製造例 1 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 205・

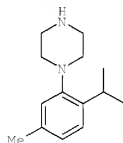
4 (M+1)

【0152】

製造例 8 A

1-(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)ピペラジン

【化72】



40

標題の化合物は、ピペラジンを 1-ブロモ-5-メチル-2-イソプロピルベンゼンと 40
カップリングさせることを除いては、製造例 1 A と同様に製造した。

¹NMR (CDCl₃) δ 7.05-7.00 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 6H)。

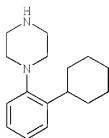
【0153】

製造例 9 A

1-(2-シクロヘキシルフェニル)ピペラジン

【化73】

50



標題の化合物は、ピペラジンを 1-ブromo-2-シクロヘキシル-ベンゼンとカップリング 10
グさせることを除いては、製造例 1 A と同様に製造した。

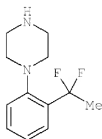
L R M S (E S I +) : 245.1 (M + 1)

【 0154 】

製造例 10 A

1- [2- (1, 1-ジフルオロ-エチル) -フェニル] -ピペラジン

【化 74】



20

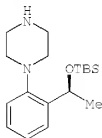
三弗化ジエチルアミノ硫黄 (560 mg, 3.47 mmol, 3 当量) および 2-ブromoアセ
トフェノン (230 mg, 1.16 mmol, 1.0 当量) の溶液を 40℃ に約 72 時間加熱し
た。この溶液を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、
Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (3
5 g の SiO₂、直線勾配 0 ~ 10% 酢酸エチル/ヘキサン、30 mL/分で 30 分間)
により約 125 mg (0.57 mmol, 49%) の 2- (1, 1-ジフルオロエチル) -1
-ブromobenzen を得た。GC/MS (EI) : 220 (M + H)。2- (1, 1-ジフ
ルオロエチル) -1-ブromobenzen を製造例 1 A と同様にピペラジンとカップリングさ
せた。L R M S (E S I +) : 227.2 (M + 1)

【 0155 】

製造例 11 A

(S) - 1- { 2- [1- (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) -エチル] -フェ
ニル } -ピペラジン

【化 75】



40

窒素でフラッシュした、(S) - (-) - 2-ブromo-α-メチルベンジルアルコール (200 mg, 1.0 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (165 mg, 1.1 mmol)

50

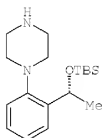
1)、およびイミダゾール (203 mg, 3.0 mmol) を入れた 25 mL 容のフラスコに、5 mL のジメチルホルムアミドを加えた。一晩攪拌した後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$ 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (10 g の SiO_2 、直線勾配 0 ~ 10 % 酢酸エチル/ヘキサン、30 mL/分で 30 分間) により、約 260 mg (0.82 mmol, 82 %) の (5) - [1 - (2-ブロモフェニル) - エトキシ] - *tert*-ブチル-ジメチル-シランを無色の油状物として得た。GC/MS (EI) : 315 (M)。この (5) - [1 - (2-ブロモフェニル) - エトキシ] - *tert*-ブチル-ジメチル-シランを製造例 1 A と同様にピペラジンとカップリングさせた。LRMS (ESI+) : 321.5 (M+1) 10

【0156】

製造例 12 A

(R) - 1 - {2 - [1 - (*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - エチル] - フェニル} - ピペラジン

【化 76】



20

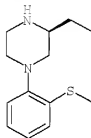
標題の化合物は、(R) - (-) - 2-ブロモ- α -メチルベンジルアルコールを用いることを除いては、製造例 1 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 321.3 (M+1)

【0157】

製造例 13 A

(2R) - 3 - エチル - 1 - (2-メチルチオフェニル) ピペラジン 30

【化 77】



40

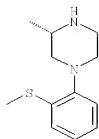
標題の化合物は、製造例 1 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 237.1 (M+1)

【0158】

製造例 14 A

(3S) - 3 - メチル - 1 - (2-メチルチオフェニル) ピペラジン

【化 78】



標題の化合物は、製造例 1 A と同様に製造した。

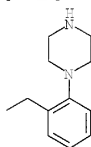
10

【0159】

製造例 15 A

1-(2-エチルフェニル)ピペラジン

【化79】



20

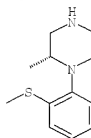
標題の化合物は、製造例 1 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 191.2 (M + 1)

【0160】

製造例 16 A

(2R)-2-メチル-1-(2-メチルチオフェニル)ピペラジン

【化80】



30

(2R)-4-ベンジル-2-メチル-1-(2-メチルチオフェニル)ピペラジンは、製造例 1 A と同様にオルト-ブロモチオアニソールおよび (R)-3-メチル-1-ベンジルピペラジンから収率 26% で製造した。LRMS (ESI+) : 223.2 (M + 1)

40

(2R)-4-ベンジル-2-メチル-1-(2-チオメチルフェニル)ピペラジン (2.4 mg, 0.0077 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (4 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。この冷却した溶液に 1-クロロエチルクロロホルメート (38 μL, 50 mg, 0.35 mmol) を一度に加えた。この溶液に窒素の気体を覆った後、50℃ に加熱した。50℃ で約 1.25 時間攪拌した後、溶液を減圧下で濃縮し、次いで、メタノール (6 mL) に溶解した。このメタノール性溶液を窒素雰囲気下で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、約 21 mg の粗製の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (10% 0.5 M NH₃/メタノール (溶媒としての DCM)) により最終の化合物 (14 mg, 82%) を得た。

50

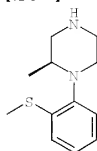
。LRMS (ESI+) : 223.2 (M+1)

【0161】

製造例17A

(2S)-2-メチル-1-(2-メチルチオフェニル)ピペラジン

【化81】



10

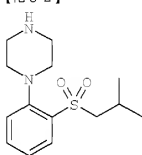
標題の化合物は、製造例16Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 223.2 (M+1)

【0162】

製造例18A

1-[2-(2-メチルプロパン-1-スルホニル)-フェニル]-ピペラジン

【化82】



30

DMF (250 mL) 中の2-ブロモベンゼンチオール (10.0 g, 52.8 mmol, 1.0 当量) の溶液に K_2CO_3 (17.5 g, 126.7 mmol, 2.4 当量) およびヨウ化インブチル (7.3 mL, 63.36 mmol, 1.2 当量) を加えた。この反応物を約 40℃ に加温し、一晩撹拌した。混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を EtOAc (2×) で抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) した後、濃縮して1-ブロモ-2-イソブチルスルファニルベンゼン (12.94 g, 52.8 mmol, 100%) を得、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。GCMS (EI) : 244.0

0℃ の DCM (100 mL) 中の1-ブロモ-2-イソブチルスルファニルベンゼン (40.8.0 g, 32.6 mmol, 1.0 当量) の溶液に、 $CaCO_3$ (13.05 g, 130.4 mmol, 4.0 当量) および MCPBA (28.1 g, 81.5 mmol, 2.5 当量) を加えた。この混合物を約 30 分間撹拌し、セライトのパッドで濾過した。この溶液を重亜硫酸ナトリウム (2×)、5 N NaOH (2×) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (250 g の SiO_2 、直線勾配、40 mL/分、10%~40% EtOAc/ヘキサン、約 33 分間) により1-ブロモ-2-(2-メチルプロパン-1-スルホニル)-ベンゼン (7.4 g, 26.6 mmol, 82%) を得た。GCMS (EI) : 276.0。1-ブロモ-2-(2-メチルプロパン-1-スルホニル)-ベンゼンを製造例1Aと同様にピペラジンとカップリングさせた。LRMS (ESI+) : 283.06 (M+1)。

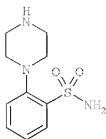
50

【0163】

製造例19A (SNAr)

1-(2-アミノスルホニルフェニル)ピペラジン

【化83】



10

2-フルオロベンゼンスルホンアミド (200 mg, 1.14 mmol, 1当量) およびピペラジン (245 mg, 2.84 mmol, 2.5当量) を入れた50 mL容のフラスコに20 mLのジオキサンを加えた。この溶液を100℃に約4時間加熱した。さらにピペラジン (200 mg, 2.32 mmol, 2当量) を加え、この溶液を100℃にさらに72時間加熱した。この溶液を濃縮して油状物を得、30 mLの0.1 M のpH7.0リン酸緩衝液に溶解した。水溶液をCH₂Cl₂ (3×30 mL) で抽出した。集めた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、約275 mg (1.14 mmol, 100%) の標題の化合物を得た。LRMS (ESI+) : 242.1 (M+H)。

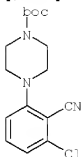
20

【0164】

製造例20A

1-Boc-4-(3-クロロ-2-シアノフェニル)-ピペラジン

【化84】



30

DMSO (20 mL) 中のN-Boc-ピペラジン (2.02 g, 11.0 mmol) の溶液に、2-フルオロ-6-クロロベンゾニトリル (1.55 g, 10 mmol) および炭酸カリウム (1.52 g, 11 mmol) を加えた。この混合物を80℃に約48時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。この溶液を1 N HCl (2×20 mL)、H₂O (3×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィによる精製 (4:1ヘキサン/酢酸エチル) により標題の化合物 (2.5 g, 8.6%) を無色の油状物として得た。

40

¹NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.50 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 1.48 (s, 9H)。

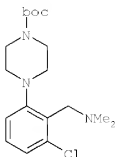
TLC (SiO₂) : 0.48 (4:1ヘキサン/酢酸エチル)

【0165】

製造例21A

1-Boc-4-(3-クロロ-2-ジメチルアミノメチルフェニル)-ピペラジン 50

【化 8 5】



10

ホウ水素化ナトリウム (1.2 g, 31.4 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、THF (20 mL) 中の TFA (2.42 mL, 31.4 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を約 30 分間攪拌した。1-Boc-4-(3-クロロ-2-シアノフェニル)-ピペラジン (2.0 g, 6.3 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、0℃ でこの溶液に滴加し、反応物を約 24 時間攪拌した。この反応物を H₂O で慎重にクエンチし、酢酸エチル (200 mL) を加えた。この混合物を H₂O (3×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を真空留去し、粗製の反応混合物をアセトニトリル (7 mL) に溶解した。0℃ にて、ホルマリン (1.6 mL, 59.2 mmol) を加えた後、シアノホウ水素化ナトリウム (0.26 g, 7.4 mmol) を加えた。この反応物を室温に加熱し約 1 時間攪拌した。この反応物を H₂O でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) を加えた。この溶液を飽和 NaHCO₃ (2×10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (1:1 ヘキサン/酢酸エチル) により標題の化合物を黄色の油状物として得た (180 mg, 13%)。

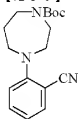
¹N MR (CDCl₃) δ 7.10–7.15 (m, 2H), 6.92–6.98 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.50–3.60 (m, 4H), 2.90–2.97 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.48 (s, 9H)。TLC (SiO₂): 0.28 (1:1 ヘキサン/酢酸エチル)

【0166】

製造例 22A

1-Boc-4-(2-シアノフェニル)-[1,4]ジアゼパン

【化 8 6】



40

DMSO (20 mL) 中の 1-Boc-ホモピペラジン (2.18 g, 11.0 mmol) の溶液に、2-フルオロベンズニトリル (1.21 g, 1.08 mL, 10 mmol) および炭酸カリウム (1.52 g, 11 mmol) を加えた。この混合物を 80℃ に約 4 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した (200 mL)。この溶液を 1N HCl (2×20 mL)、H₂O (3×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (3:1 ヘキサン/酢酸エチル) により標題の化合物 (1.1 g, 36%) を無色の油状物として得た。

¹N MR (CDCl₃) δ 7.49 (dd, J=6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (t

50

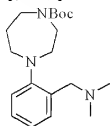
, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.63–3.66 (m, 2H), 3.46–3.57 (m, 6H), 2.01–2.10 (m, 2H), 1.40–1.45 (m, 9H)。TLC (SiO₂) : $R_f=0.38$ (3:1ヘキサン/酢酸エチル)

【0167】

製造例23A

1-Boc-4-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-[1,4]ジアゼパン

【化87】



10

メタノール (50 mL) 中の 1-Boc-4-(2-シアノフェニル)-[1,4]ジアゼパン (600 mg, 2.0 mmol) および Raney ニッケル (水中 50% 分散, 1 mL) の溶液を水素 (1 atm) 下で約 16 時間攪拌した。ホルマリン (2 mL) を加え、この溶液をさらに 24 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過した。濾過ケーキをメタノール (100 mL) でリンスし、濾液を濃縮して透明の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (1% メタノール/酢酸エチル) により標題の化合物 (285 mg, 55%) を無色の油状物として得た。

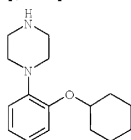
¹NMR (CDCl₃) δ 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.03–7.10 (m, 2H), 3.53–6.4 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.04–3.08 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.88–1.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。TLC (SiO₂) : $R_f=0.40$ (酢酸エチル)

【0168】

製造例24A (SNAr 次いでバックウォルド)

1-(2-シクロヘキシルオキシフェニル)-ピペラジン

【化88】



30

NaH (8.4 g, 210 mmol, ミネラルオイル中 60%) を DMF (40 mL) 中で攪拌し、約 65℃ に加熱した。このスラリーに、DMF (50 mL) に溶解したシクロヘキサノール (7 g, 69.9 mmol) を加えた。この混合物を 65℃ に約 1 時間攪拌した。オルト-フルオロプロモベンゼン (9.2 mL, 83.9 mmol) を DMF (10 mL) 中に滴加し、混合物を 65℃ に約 16 時間攪拌し、水でクエンチし、DCM で希釈した。この混合物を濃縮して油状の固体を得、水と 1/EtOAc/hex の間に分配した。有機層を乾燥した後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により 1-プロモ-2-シクロヒドロキシベンゼン (6.13 g, 34%) を黄色の油状物として得た。製造例1Aに記載したバックウォルド反応を用いて、1-プロモ-2-シクロヘキシルオキシベンゼンをピペラジンとカップリングさせた。LRMS (ESI+) : 261.1 (M+1)

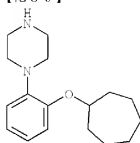
50

【0169】

製造例 25A

1- (2-シクロヘプチルオキシフェニル) -ピペラジン

【化89】



10

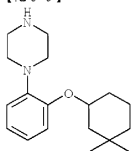
標題の化合物は、シクロヘプタノールを用いたことを除いては、製造例 24A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 275.2 (M+1)

【0170】

製造例 26A

1- [2- (3, 3-ジメチルシクロヘキシルオキシフェニル)] -ピペラジン

【化90】



20

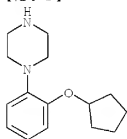
標題の化合物は、3, 3-ジメチルシクロヘキサノールを用いたことを除いては、製造 30
例 24A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 289.2 (M+1)

【0171】

製造例 27A

1- (2-シクロペンチルオキシフェニル) -ピペラジン

【化91】



40

標題の化合物は、シクロペンタノールを用いたことを除いては、製造例 24A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 247.1 (M+1)

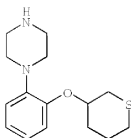
【0172】

製造例 28A

1- [2- (テトラヒドロチオピラン-3-イルオキシ) -フェニル] -ピペラジン

【化92】

50



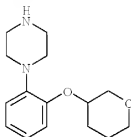
標題の化合物は、テトラヒドロチオピラン-3-オールを用いたことを除いては、製造 10
例 24 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 279.2 (M+1)

【0 1 7 3】

製造例 29A

1-〔2-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-フェニル〕-ピペラジン

【化 9 3】



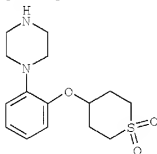
3-ヒドロキシ-テトラヒドロピランは、Brown, Herbert C.; Prasad, J.V.N.Vara; Zee, Sheng-Hsu; J.Org.Chem. 50(10), 1985, 1582-1589にしがって製造した。この化合物をオルト-フルオロプロモベンゼンと反応させた後、製造例 2 4 A と同様にバックウォルドカップリングさせて標題の化合物を得た。LRMS (ESI⁺): 263.1 (M+1)

【0 1 7 4】

製造例 30 A

1- [2- (1, 1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニル] ピペラジン

【化 9 4】



製造例 24 A と同様にもルトフルオロプロモベンゼンをテトラヒドロチオピラン-3-オールと反応させて 4- (2-プロモフェノキシ)-テトラヒドロチオピランを得た。4- (2-プロモフェノキシ)-テトラヒドロチオピラン (1.94 g, 7.10 mmol) を DCM (70 mL) に入れ炭酸カルシウム (2.84 g, 28.41 mmol) を加えた。水浴中で 0℃ に冷却したこの混合物にメタクルロベロキシ安息香酸 (6.13 g, 17.75 mmol, 50%) を温度を監視しながら少しずつ加えた。この混合物を室温

に加温し、約15分間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、重亜硫酸ナトリウム溶液(2×250 mL)および炭酸水素ナトリウム(2×250 mL)で洗浄した。次いで、この混合物を濃縮して油状物を得た。クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により4-(2-ブロモフェノキシ)-テトラヒドロチオピラン1,1-ジオキソド(2.2 g, quantitative)を黄色の固体として得た。製造例1Aに記載のバックウォルド反応を用いて4-(2-ブロモフェノキシ)-テトラヒドロチオピラン1,1-ジオキソドをビペラジンとカップリングさせ標題の化合物を得た。LRMS(ESI+): 311.1 (M+1)

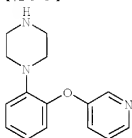
【0175】

製造例31A

(2-ブロモフェノールのo-アリアル化次いでバックウォルド)

1-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ビペラジン

【化95】



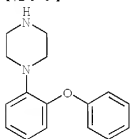
2-ブロモフェノール(355 mg, 2.05 mmol)、3-ピリジル-ボロン酸(500 mg, 4.1 mmol)、酢酸銅(745 mg, 4.1 mmol)およびピリジン(3.3 mL, 4.1 mmol)をジクロロメタン(41 mL)をに加え、空気下で約48時間攪拌した。反応物を水(50 mL)で希釈し、層を分離した。有機層を5N NaOHで洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルを用いてクロマトグラフィー(MeOH/ジクロロメタン)に付して3-(2-ブロモフェノキシ)-ピリジン(30 mg, 6%)を黄色の油状物として得た。MS実測値: 249.1 M+1。製造例1Aに記載のバックウォルド反応を用いて3-(2-ブロモフェノキシ)-ピリジンをビペラジンとカップリングさせ標題の化合物を得た。LRMS(ESI+): 256.1 (M+1)

【0176】

製造例32A

1-(2-フェノキシ-フェニル)-ビペラジン

【化96】



CH₂Cl₂中のフェニルボロン酸(5.12 g, 4.2 mmol)、2-ブロモフェノール(3.55 g, 2.1 mmol)、Cu(OAc)₂(7.63 g, 4.2 mmol)、ピリジン(8 mL, 10.3 mmol)および4 Åモレキュラーシーブ(2.1 g)の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、セライトで濾過し、1M NaOH、ブラインで洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して1-ブromo-2-フェノキシベンゼンの結晶(1.40 g, 27%)を得た。LRMS(ESI+): 248 (M+1)。製造例1Aに記載のバックウ

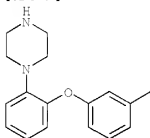
オルド反応を用いて 1-ブプロモ-2-フェノキシベンゼンをビペラジンとカップリングさせ標題の化合物を得た。LRMS (ESI+) 255 (M+1)

【0177】

製造例 33A

1-(2-m-トリオキシフェニル)-ビペラジン

【化97】



10

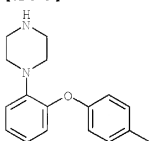
標題の化合物は、3-メチルフェニルボロン酸を用いたことを除いては、製造例 32Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) 269 (M+1)

【0178】

製造例 34A

1-(2-p-トリオキシフェニル)-ビペラジン

【化98】



30

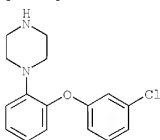
標題の化合物は、4-メチルフェニルボロン酸を用いたことを除いては、製造例 32Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) 269 (M+1)

【0179】

製造例 35A

1-[2-(3-クロロフェノキシ)-フェニル]-ビペラジン

【化99】



40

標題の化合物は、3-クロロフェニルボロン酸を用いたことを除いては、製造例 32Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) 289 (M+1)

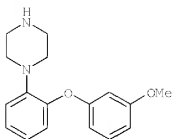
【0180】

製造例 36A

1-[2-(3-メトキシフェノキシ)-フェニル]-ビペラジン

50

【化100】



10

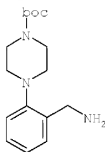
標題の化合物は、3-メトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては、製造例32Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) 285 (M+1)

【0181】

製造例37A (ニトリル還元からベンジルアミン)

1-Boc-4-(2-アミノメチルフェニル)-ピペラジン

【化101】



20

THFおよびH₂O (25 mL, 1:1) 中の (2-シアノフェニル)-ピペラジン (2.4 g, 12.78 mmol) の溶液に K₂CO₃ (3.9 g, 28.12 mmol) を加えた。この溶液を室温で約10分間攪拌した。次いで、Boc-無水物 (3.1 g, 14.06 mmol) を加え、反応物を1時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を濃縮し、乾燥して3.2 gの1-Boc-4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (88%) を得た。0℃のTHF (25 mL) 中のホウ水素化ナトリウム (2.1 g, 56.03 mmol) の溶液に、TFA (4.3 mL, 56.03 mmol) を滴加した。次いで、1-Boc-4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (3.2 g, 11.21 mmol) を室温でゆっくりと加えた。この反応物を室温で約12時間攪拌した。この反応物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで5倍に希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を濃縮し、乾燥して約1.0 gの1-Boc-4-(2-アミノメチルフェニル)-ピペラジン (30%) を得た。MS (ESI+) 292.1 (M+1)

30

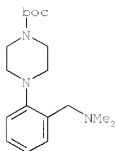
【0182】

40

製造例38A

1-Boc-4-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-ピペラジン

【化102】



10

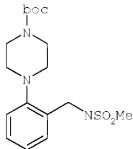
1-BOC-4-(2-アミノメチルフェニル)-ピペラジン (2.0 g, 6.86 mmol) を CH_3CN (15 mL) に溶解し、約 0℃ に冷却した。水性ホルムアルデヒド (37 重量%、水中) (7.56 mL) をこの冷却した溶液に加えた後、シアノホウ水素化ナトリウム (2.15 g, 34.32 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ に約 5 分間攪拌した後、室温に自然に温めた。次いで、この混合物を濃縮乾固した。得られた残留物を EtOAc (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固して約 2.2 g の粗製物を得た。MS (ESI+) 320.2 [M+1]

【0183】

製造例 39A

20

1-BOC-4-[2-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジン
【化103】



30

1-BOC-4-(2-アミノメチルフェニル)-ピペラジン (2.09 g, 7.18 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、0℃ に冷却し、トリエチルアミン (1.5 mL, 10.8 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (0.67 mL, 8.61 mmol) で処理した。得られた混合物を室温にて約 3 時間攪拌した後、エーテル (200 mL) で希釈し、水 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル (ヘキサン中)) により標題の化合物 (2.07 g, 78%) を透明の油状物として得た。

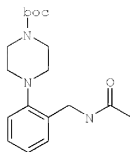
40

^1NMR (CDCl_3) δ 7.25–7.40 (m, 2H), 7.00–7.15 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.55–3.65 (m, 4H), 2.80–2.95 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。TLC (SiO_2): R_f = 0.50 (50% EtOAc/ヘキサン)

【0184】

製造例 40A

1-BOC-4-[2-(アセチルアミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジン
【化104】



標題の化合物は、無水酢酸をメタンスルホニルクロリドの代わりに用いることを除いては、製造例 39A と同様に製造した。

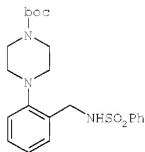
^1NMR (CDCl_3) δ 7.45–7.55 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.45–4.50 (m, 2H), 3.55–3.65 (m, 4H), 2.75–2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。TLC (SiO_2): R_f = 0.15 (50% EtOAc / ヘキサン)

【0185】

製造例 41A

1-Boc-4-[2-(ベンゼンスルホニルアミノメチル)-フェニル]-ピペラジン

【化105】



標題の化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドをメタンスルホニルクロリドの代わりに用いることを除いては、製造例 39A と同様に製造した。

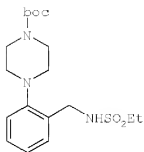
^1NMR (CDCl_3) δ 6.90–7.90 (m, 9H), 5.75–5.85 (m, 1H), 4.15–4.25 (m, 2H), 3.50–3.60 (m, 4H), 2.60–2.75 (m, 4H), 1.20–1.55 (m, 9H)。TLC (SiO_2): R_f = 0.85 (100% EtOAc)

【0186】

製造例 42A

1-Boc-4-[2-(エタンスルホニルアミノメチル)-フェニル]-ピペラジン

【化106】



10

標題の化合物は、エタンスルホニルクロリドをメタンスルホニルクロリドの代わりに用いることを除いては、製造例 39 A と同様に製造した。

^1NMR (CDCl_3) δ 7.05–7.35 (m, 4H), 4.35–4.45 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 5H), 2.85–2.90 (m, 6H), 1.25–1.50 (m, 12H)。TLC (SiO_2): R_f = 0.85 (100% EtOAc)

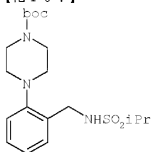
【0187】

製造例 43 A

1-Boc-4-[2-(プロパン-2-スルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジン

【化107】

20



30

標題の化合物は、イソプロピルスルホニルクロリドをメタンスルホニルクロリドの代わりに用いることを除いては、製造例 39 A と同様に製造した。

^1NMR (CDCl_3) δ 7.00–7.35 (m, 4H), 4.45–4.50 (m, 1H), 3.75–3.85 (m, 4H), 2.90–3.00 (m, 4H), 1.95–2.25 (m, 8H), 1.20–1.55 (m, 10H)

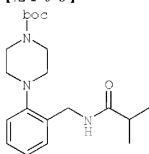
【0188】

製造例 44 A

1-Boc-4-[2-(イソブチリルアミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジン

【化108】

40



標題の化合物は、メタンスルホニルクロリドの代わりにイソブチリルクロリドおよびジイ

50

ソプロピルエチルアミンを塩基として用いることを除いては、製造例 39 A と同様に製造した。

¹N MR (CDCl₃) δ 7.34–7.41 (m, 2H) 7.14–7.22 (m, 2H), 6.39–6.47 (m, 1H), 4.53–4.58 (m, 2H), 2.78–2.95 (m, 4H), 2.76–2.87 (m, 4H), 1.43–1.54 (s, 9H) 1.15–1.21 (m, 6H)

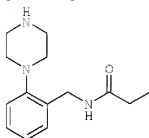
【0189】

製造例 45 A

[2-(プロピオニルアミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジン

【化109】

10



1-Boc-4-(2-アミノメチル-フェニル)-ピペラジン (0.75 g, 2.6 mmol) ²⁰ を塩化メチレン (20 mL) に溶解し、DIPEA (2.3 mL, 13 mmol) で処理し、約 0℃ に冷却した。プロピオニルクロリド (0.20 mL, 2.34 mmol) を加え、この混合物を 0℃ に約 1 時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、水 (45 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (45 mL) およびブライン (45 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル (ヘキサン中)) により油状物を得、これを塩化メチレン (10 mL) に溶解した。この混合物を TFA (10 mL) とともに約 1.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (25 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (1.0 g, 25 mmol) および酢酸エチル (25 mL) を加え、この混合物を約 45 分間攪拌した。有機相を冷却し、水相を酢酸エチル (45 mL) で抽出した。集めた有機相分を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶媒を減圧下で濃縮して標題の化合物 (0.26 g, 40%) を透明の油状物として得た。

¹N MR (CDCl₃) δ 6.99–7.43 (m, 5H), 6.46–6.71 (bs, 1H), 4.46–4.72 (s, 2H), 2.79–3.23 (m, 8H), 2.14–2.43 (m, 2H), 1.07–1.38 (m, 3H)。

【0190】

あるいは、標題の化合物を以下の手順で製造した：

約 0.40 g (1.37 mmol) の 1-Boc-4-(2-アミノメチル-フェニル)-ピペラジン、0.11 mL (1.51 mmol) のプロピオン酸、0.22 g (1.64 mmol) の HOBT、0.31 g (1.64 mmol) の EDC、および 0.24 mL (1.37 mmol) の DIPEA を、窒素下、30 mL の THF 中で混合し、室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮乾固し、酢酸エチルを加えた。この混合物を飽和炭酸水素塩およびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。残留物を、1:1 ヘキサン/酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、約 0.41 g (収率 86%) を得た。この物質を TFA/DCM を用いて脱保護して 4-[2-(プロピオニルアミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジンを得た。LRMS (ESI+) : 248 (M+1)

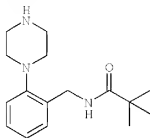
【0191】

製造例 46 A

4-{2-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニル}-ピペラ 50

ジン

【化110】



10

1-Boc-4-(2-アミノメチルフェニル)-ピペラジン (0.75 g, 2.6 mmol) を塩化メチレン (20 mL) に溶解した。DIPEA (2.3 mL, 13 mmol) を加え、この混合物を約 0℃ に冷却した。この溶液をトリメチルアセチルクロリド (0.28 g, 0.28 mL, 2.3 mmol) で処理し 0℃ に約 1 時間攪拌した。この溶液を室温に温め一晚攪拌した。混合物を酢酸エチル (400 mL) で希釈し、水 (60 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) およびブライン (60 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、この溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (80 % 酢酸エチル (ヘキサン中)) により精製して透明の油状物を得た後、TFA (5 mL) 自体の中で約 1 時間攪拌した。この溶媒を減圧留去し、残留物を水 (30 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (1 g, 25 mmol) および酢酸エチル (30 mL) を加え、この混合物を約 45 分間攪拌した。有機相を冷却し、水相を酢酸エチル (60 mL) で抽出した。集めた有機画分を水 (45 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮により標題の化合物 (0.54 g, 75 %) を透明の油状物として得た。

20

¹N MR (CDCl₃) δ 6.97–7.36 (m, 4H), 6.63–6.86 (bs, 1H), 4.47–4.65 (m, 2H), 2.66–3.24 (m, 8H), 1.18 (s, 9H)。

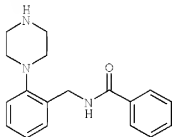
【0192】

製造例 47A

30

4-[2-(ベンゾイルアミノメチル)-フェニル]-ピペラジン

【化111】



40

1-Boc-4-(2-アミノメチルフェニル)-ピペラジン (0.47 g, 1.6 mmol) を塩化メチレン (20 mL) に溶解し。DIPEA (1.5 mL, 8.5 mmol) を加え、この混合物を約 0℃ に冷却した。この混合物をベンゾイルクロリド (0.20 g, 0.16 mL, 1.4 mmol) で処理した。得られた混合物を 0℃ に約 1 時間攪拌した後、室温に温め一晚攪拌した。混合物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、水 (45 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (45 mL) およびブライン (45 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、この溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチル (ヘキサン中)) により精製して透明な油状物を得、これを TFA 自体 (5 mL) 中で約 1 時間攪拌した。この溶媒を減圧留去して、標題の化合物を透明な油状物と

50

して得た (0.30 g, 100%)。

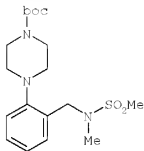
^1NMR (CDCl_3) δ 7.32–7.84 (m, 9H), 4.71–4.86 (m, 2H), 3.42–3.65 (m, 4H), 3.24–3.42 (m, 4H)。

【0193】

製造例 48A

1-Boc-4-{2-[(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-
-ピペラジン

【化112】



10

0℃のTHF(20 mL)中の水素化ナトリウム(60%(油中), 113 mg, 2.82 mmol)の撹拌した懸濁液に、窒素下で、THF(5 mL)中の1-Boc-4-{2-[(メタンスルホニル-アミノ-メチル)-フェニル]-ピペラジン(0.99 g, 2.68 mmol)の溶液を加えた。この混合物を室温で約1時間撹拌した。次いで、これを再び0℃に冷却し、ヨウ化メチル(0.184 mL, 2.95 mmol)で処理した。約20時間撹拌した後、反応混合物をエーテル(150 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を添加することによりクエンチした。有機相を分離し、水(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル(ヘキサン中))により標題の化合物(0.96 g, 94%)を透明の油状物として得た。

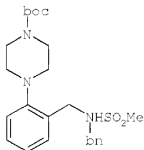
^1NMR (CDCl_3) δ 7.45–7.55 (m, 1H), 6.95–7.35 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.45–3.60 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.75–2.90 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。TLC (SiO_2): R_f = 0.70 (50% EtOAc/ヘキサン)。

【0194】

製造例 49A

1-Boc-4-{2-[(ベンジル-メタンスルホニル-アミノ)-メチル]-フェニル}-
-ピペラジン

【化113】



40

標題の化合物は、臭化ベンジルを用いたこと以外は製造例 48A と同様に製造した。

^1NMR (CDCl_3) δ 7.70–7.75 (m, 1H), 7.25–7.55 (m, 8H), 4.75 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.45–3.60 (m, 4H), 3. 50

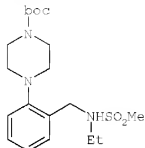
0.5 (s, 3H), 2.75–2.90 (m, 4H), 1.65 (s, 9H)。TLC (SiO₂) : R_f = 0.70 (50% EtOAc / ヘキサン)。

【0195】

製造例50A

1-Boc-4-{2-[(エチルメタンスルホニルアミノ) -メチル] -フェニル}-ピペラジン

【化114】



10

標題の化合物は、ヨウ化エチルを用いたこと以外は製造例48Aと同様に製造した。TLC (SiO₂) : R_f = 0.25 (30% EtOAc / ヘキサン)。

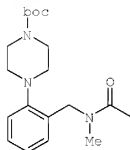
【0196】

20

製造例51A

1-Boc-4-{2-[(アセチルメチルアミノ) -メチル] -フェニル}-ピペラジン

【化115】



30

標題の化合物は、1-Boc-4-[2-(アセチルアミノメチル)-フェニル]-ピペラジン (0.58g, 1.7mmol) を出発物質として用い、製造例48Aと同様に製造した。標題の化合物 (0.36g, 60%) を透明の油状物として得た。TLC (SiO₂) : R_f = 0.33 (66% 酢酸エチル (ヘキサン中))。

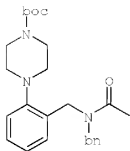
【0197】

製造例52A

40

1-Boc-4-{2-[(アセチルベンジルアミノ) -メチル] -フェニル}-ピペラジン

【化116】



10

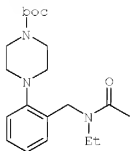
標題の化合物は、臭化ベンジルを用いたこと以外は製造例 5 1 A と同様に製造した。T L C (S i O₂) : R_f = 0.2 0 (6 6 % 酢酸エチル (ヘキサン中))

【0 1 9 8】

製造例 5 3 A

1 - B o c - 4 - { 2 - [(アセチルエチル - アミノ) - メチル] - フェニル } - ピペラジン

【化 1 1 7】



20

標題の化合物は、ヨウ化エチルを用いたこと以外は製造例 5 1 A と同様に製造した。T L C (S i O₂) : R_f = 0.3 5 (6 6 % 酢酸エチル (ヘキサン中))。

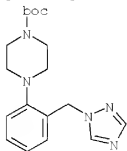
【0 1 9 9】

30

製造例 5 4 A (光延によりベンジルアルコールからベンジルアミン)

1 - B o c - 4 - (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イルメチル - フェニル) - ピペラジン

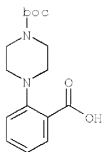
【化 1 1 8】



40

工程 1 : 1 - B o c - 4 - (2 - カルボキシ - フェニル) - ピペラジン

【化 1 1 9】

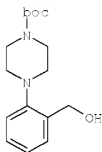


100 mLの無水エタノール中の1-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (7.5 g, 40 mmol) の溶液に、200 mLの25% KOH水溶液を加えた。溶液を約48時間加熱還流した後、0℃に冷却した。この溶液を180 mLの5M HClで酸性化した後、固体のNaHCO₃を加えて溶液のpHを約10にした。減圧濃縮して60 mLの溶媒を留去した後、ジオキサン (300 mL)、NaHCO₃ (12.7 g, 120 mmol) およびBOC₂O (11.4 g, 52.2 mmol)を加えた。この溶液を一晩攪拌した後、5MのHClでpHを約1に酸性化した。分離した後、この水溶液をEtOAcで抽出した (3×)。集めた有機溶液を水 (2×)、ブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して標題の化合物を得た。LRMS (ES-) : 305.2 (M-1)

【0200】

工程2: 1-Boc-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-ピペラジン

【化120】



0℃の、340 mLのTHF中の工程1で得られた1-Boc-4-(2-カルボキシフェニル)-ピペラジンの溶液に、BH₃-THF (120 mLの1M溶液 (THF中))を加えた。冷却浴を取り外し、この溶液を一晩攪拌した。この溶液を約0℃に冷却した後、60 mLの2M NaOHを加え、次いでEtOAcおよびブラインを加えた。分離した後、この水溶液をEtOAcで抽出した (3×)。集めた有機溶液を水 (2×) およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して約11.2 g (38.3 mmol, 96%)の標題の化合物を得た。LRMS (ESI+) : 393.2 [M+1]

【0201】

工程3:

0℃の、1-Boc-4-(ヒドロキシメチルフェニル)-ピペラジン (300 mg, 1.02 mmol, 1.0当量)、1, 2, 4-トリアゾール (104 mg, 1.53 mmol, 1.5当量)、トリフェニルホスフィン (535 mg, 2.04 mmol, 2.0当量) およびTHFの溶液に、窒素下で、DEAD (0.321 mL, 2.04 mmol, 2.0当量)を、反応物の温度が約10℃を越えないようにゆっくりと加えた。添加が完了した後、氷浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。メタノールを加え、この混合物を約15分間攪拌した。次いで、この混合物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (35 gのSiO₂、直線勾配50-70% EtOAc/ヘキサン15分間および70% EtOAc 18分間)によりBoc保護された標題化合物を得た (200 mg, 0.5 mmol, 57

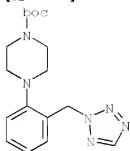
%)。LRMS (ESI+) : 344.1 (M+1)

【0202】

製造例55A

1-Boc-4-(2-テトラゾール-2-イルメチルフェニル)-ピペラジン

【化121】



10

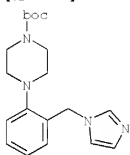
標題の化合物は、テトラゾールを用いたこと以外は、製造例54Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 289.1 (M-Boc)。

【0203】

製造例56A

1-Boc-4-(2-イミダゾール-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン

【化122】



30

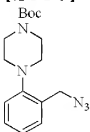
標題の化合物は、イミダゾールを用いたこと以外は、製造例54Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 343.2 (M+1)

【0204】

製造例57A

1-Boc-4-(2-アジドメチルフェニル)-ピペラジン

【化123】



40

1-Boc-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-ピペラジン (4.59 g, 15.7 mmol) をトルエン (75 mL) に溶解した。トリフェニルホスフィン (8.3 g, 31.6 mmol) を加え、次いで亜鉛アジドピリジン塩 (3.61 g, 11.72 mmol) を加えた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (6.27 mL, 31.6 mmol) を滴加し、この溶液を室温で約12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (1

50

2%酢酸エチル（ヘキサン中）を用いて精製し、標題の化合物（1.89 g, 51%）を油状物として得た。

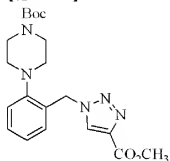
¹NMR (CDCl₃) δ 7.35–7.05 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.60–3.50 (m, 4H), 2.85–2.75 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【0205】

製造例58A

1-Boc-4-[2-(4-メトキシカルボニル-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イルメチル)-フェニル]-ピペラジン

【化124】



10

1-Boc-4-(2-アジドメチル-フェニル)-ピペラジン（0.25 g, 0.79 mmol）を重水素化クロロホルム（3 mL）に溶解した。プロピオール酸メチル（0.35 mL, 3.9 mmol）を加え、混合物を約4時間加熱還流した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（50%酢酸エチル（ヘキサン中））を用いて精製し、標題の化合物（0.155 g, 49%）を油状物として得た。

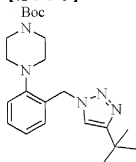
¹NMR (CDCl₃) δ 7.35–7.05 (m, 4H), 5.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.55–3.45 (m, 4H), 2.80–2.70 (m, 4H), 3.80–3.85 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

【0206】

製造例59A

1-Boc-4-[2-(4-tert-ブチル-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イルメチル)-フェニル]-ピペラジン

【化125】



40

密閉した試験管に、4-(2-アジドメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.366 g, 1.15 mmol）をトルエン（5 mL）に溶解した。3,3-ジメチル-1-ブタン（0.7 mL, 5.64 mmol）を加え、混合物を約48時間加熱還流した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（50%酢酸エチル（ヘキサン中））を用いて精製し、標題の化合物（0.212 g, 60%）を油状物として得た。

¹NMR (CDCl₃) δ 7.35–7.05 (m, 4H), 5.75 (s, 2H), 3.60–3.45 (m, 4H), 2.80–2.70 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.10 (s, 9H)。

50

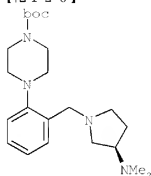
35 (s, 9H)。

【0207】

製造例60A (メシラートを経てベンジルアルコールからベンジルアミン)

1-Boc-4-[2-(3R-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル-ピペラジン

【化126】



10

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の、1-Boc-4-(2-ヒドロキシメチル-フェニル) ピペラジン (300 mg, 1.03 mmol, 1.0 当量)、トリエチルアミン (0.17 mL, 1.2 mmol, 1.2 当量)、DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 0.05 当量) の溶液に、メクスルホニルクロリド (0.085 mL, 1.1 mmol, 1.1 当量) を加えた。N₂ 下で、この溶液を室温で約2時間攪拌した。3R-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン (0.63 mL, 5.0 mmol, 5.0 当量) (THF 中) (3 mL) の溶液を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。水層をCH₂Cl₂ で抽出した (3×)。集めた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (35 g のSiO₂, 40 mL/分、直線勾配0~10% 2.0 M NH₃ (MeOH 中) / CH₂Cl₂ 2.5 分間および10% 2.0 M NH₃ (MeOH 中) / CH₂Cl₂ 7 分間) による精製により、標題の化合物 (280 mg, 0.72 mmol, 72%) を白色の固体として得た。LRMS (ESI+) : 389.2 [M+1]

20

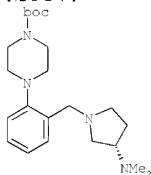
30

【0208】

製造例61A

1-Boc-4-[2-(3S-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル-ピペラジン

【化127】



40

標題の化合物は、3S-3-(ジメチルアミノ) ピロリジンを用いたこと以外は製造例60Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 389.2 (M+1)

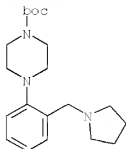
【0209】

製造例62A

50

1-Boc-4-(2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン

【化128】



10

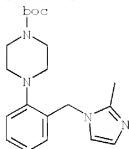
標題の化合物は、ピロリジンを用いたこと以外は製造例60Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 246.1 (M+)

【0210】

製造例63A

1-Boc-4-[2-(2-メチルイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-ピペラジン

【化129】



20

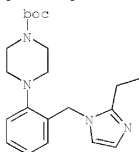
標題の化合物は、2-メチルイミダゾールを用いたこと以外は製造例60Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 357.2 (M+)

【0211】

製造例64A

1-Boc-4-[2-(2-エチルイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-ピペラジン

【化130】



40

標題の化合物は、2-イソプロピルイミダゾールを用いたこと以外は製造例60Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 371.3 (M+)

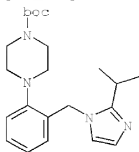
【0212】

製造例65A

50

1-Boc-4-[2-(2-エチルイミダゾール-1-イルメチル)-フェニル]-
ピペラジン

【化131】



10

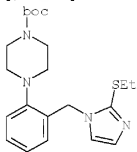
標題の化合物は、2-エチルイミダゾールを用いたこと以外は製造例60Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 385.2 (M+1)

【0213】

製造例66A

1-Boc-4-[2-(2-メチルスルファニルイミダゾール-1-イルメチル)-
フェニル]-ピペラジン

【化132】



20

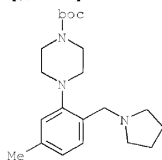
標題の化合物は、2-エチルスルファニル-1H-イミダゾールを用いたこと以外は製造例60Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 403.3 (M+1)

【0214】

製造例67A

1-Boc-4-(5-メチル-2-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン

【化133】



40

30 mLのアセトニトリル中の、2-ブロモ-4-メチルアニリン (558 mg, 3.0 mmol) の溶液に、テトラフルオロホウ酸 (600 μ L の54%溶液 (Et₂O中)、4.35 mmol) を加えた。この溶液を約0℃に冷却し亜硝酸t-ブチル (55 μ L, 4.62 mmol) 50

を加えた。約45分間攪拌した後、この溶液を、0℃に冷却した、30mLの水中のCuCN(800mg, 8.93mmol)およびNaCN(1.47g, 30mmol)の溶液にカニユールを用いて移した。冷却浴を取り外した。一晩攪拌した後、この水溶液をEt₂Oで抽出した(2×)。集めた有機溶液を1M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮した。この物質を3gのシリカゲルに吸着させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(4×15cmカラム、5-20Et₂O/ペンタン、35mL/分で40分間)により精製して約320mg(1.63mmol, 54%)の2-ブロモ-4-メチルベンズニトリルを無色の油状物として得た。GC/MS(EI):195.

【0215】

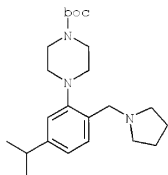
製造例1Aのバックウォルド反応を用いて、2-ブロモ-4-メチルベンズニトリルをビペラジンとカップリングさせ、製造例54Aの工程1および2と同様にして、4-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-ビペラジンを得た。4-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-ビペラジンを4-(2-ヒドロキシメチル-5-メチルフェニル)-ビペラジンに変換した。メンラートを置換するためにピロリジンを用いたことを除いては、製造例60Aと同様にして、4-(2-ヒドロキシメチル-5-メチルフェニル)-ビペラジンを変換し、標題の化合物を得た。LRMS(ESI+):360.3(M+1)

【0216】

製造例68A

1-Boc-4-(5-イソプロピル-2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-
ビペラジン

【化134】



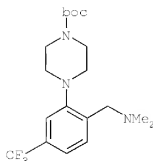
標題の化合物は、2-ブロモ-4-イソプロピルアニリンを出発物質として用いたことを除いては、製造例67Aと同様に製造した。LRMS(ESI+):388.3(M+1)

【0217】

製造例69A

1-Boc-4-(2-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメチルフェニル)-
ビペラジン

【化135】



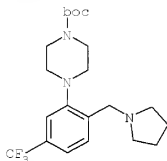
20 mL DMSO中の、ピペラジン (13.7 g, 159 mmol) の溶液に、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾニトリル (10 g, 52.9 mmol) を加えた。一晚攪拌した後、この溶液を200 mLのEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して約13.0 g (51.1 mmol, 96%) の4-(2-シアノ-5-トリフルオロメチルベンゾニトリル) ピペラジンを得た。LRMS (ESI+) : 256.1 [M+]⁺。標題の化合物は、メシラトを置換するためにジメチルアミンを用いたことを除いては、製造例67Aと同様にして、4-(2-シアノ-5-トリフルオロメチルベンゾニトリル) ピペラジンから製造した。LRMS (ESI+) : 388.1 [M+]⁺

【0218】

製造例 70A

1-Boo-4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン

【化 1 3 6】



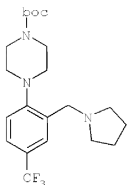
標題の化合物は、メシラートを置換するためにピロリジンを用いたことを除いては、製造例69Aと同様に製造した。LRMS (ESI+): 414.3 (M+1)

【0219】

製造例 7-1A

1-Boc-4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン

【化 1 3 7】



10

標題の化合物は、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンズニトリルを出発物質として用いたこと以外は製造例70Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 414.3 (M+)

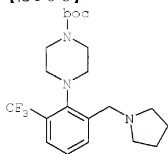
$$[0\ 2\ 2\ 0]$$

製造例 7 2 A

1-BoC-4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン

【化 1 3 8】

20



30

標題の化合物は、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンズニトリルを出発物質として用いたこと以外は製造例70Aと同様に製造した。LRMS (ESI+): 414.3 (M+)

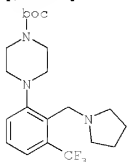
$$\begin{bmatrix} 0 & 2 & 2 & 1 \end{bmatrix}$$

製造例 73A

1-BoC-4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン

【化 1 3 9】

40

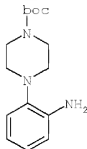


4-(2-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンは、2-フルオロ-6-トリフルオロメチルベンズニトリルを出発物質として用いたこと以外は、上記4-(2

ーシアノ-5-トリフルオロメチル-フェニル) ビベラジンと同様に製造した。ジオキサン (40 mL) 中の、4- (2-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル) ビベラジン (1.35 g, 5.29 mmol, 1.0 当量) の溶液に、ヘプタン (ヘプタン中 1.0 M、13.2 mL, 13.22 mmol, 2.5 当量) 中の DIBAL の溶液を加えた。得られた混合物を室温約 3 日間攪拌した。この混合物をカニューレを用いて 0.5 M の Rochelle 塩に加え、約 2 時間攪拌した。NaHCO₃ (1.3 g, 15.9 mmol, 3.0 当量) および tert-ブチル二炭酸塩 (1.7 g, 7.29 mmol, 1.5 当量) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を EtOAc (100 mL) とブライン (50 mL) の間に分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。集めた有機抽出物を H₂O およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (120 g の SiO₂、40 mL/分、直線勾配 0~25% EtOAc/ヘキサン 10 分間および 25% EtOAc/ヘキサン 23 分間) により N-boc-4- (2-ホルミル-3-トリフルオロメチル-フェニル) ビベラジン (637 mg, 1.77 mmol, 35%) を得た。LRMS (ESI+) : 359.1 [M+1]
 【0222】

MeOH (10 mL) 中の、N-boc-4- (2-ホルミル-3-トリフルオロメチル-フェニル) ビベラジン (358 mg, 1 mmol, 1.0 当量) の溶液に、ピロリジン (0.093 mL, 1.1 mmol, 1.1 当量) を加えた。この混合物を一晩還流した。この反応物を約 0℃ に冷却し、NaBH₄ 担持アルミナ (アルミナベースに対し 10 重量%、570 mg, 1.5 mmol, 1.5 当量) を加えた。添加を完了した後、水浴を取り外し、この混合物を室温で約 2 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し濃縮した。この溶液を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。水層を EtOAc で抽出した (2×)。集めた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (35 g の SiO₂、40 mL/分、直線勾配 0~10% MeOH/CH₂Cl₂ 22.5 分間、および 10% MeOH/CH₂Cl₂ 2.7 分間) により標題の化合物 (298 mg, 0.72 mmol, 72%) を得た。LRMS (ESI+) : 414.3 (M+1)
 【0223】

製造例 74A (1-Boc-4- (2-アミノフェニル) -ビベラジンの誘導体)
 1-Boc-4- (2-アミノフェニル) -ビベラジン
 【化 140】

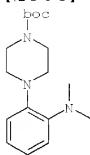


600 mL の CH₂Cl₂ 中の、N- (2-ニトロフェニル) -ビベラジン (30 g, 145 mmol) および triethylamine (28.3 mL, 203 mmol) の溶液に、Boc₂O (38 g, 174 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して橙色の油状物を得た。2 L のエタノール中のこの油状物の溶液に、6 g の 5% Pd/C を加えた。60 psi の H₂ 下で一晩振った後、この溶液を濾過し、濃縮して約 39 g (140 mmol, 97%) の 1-boc-4- (2-アミノフェニル) -ビベラジンを褐色の固体として得た。LRMS : 278.1 (M+1)
 【0224】

製造例 75 A

1-Boc-4-(2-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン

【化141】



10

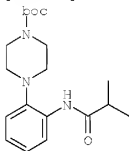
IPA (20 mL) 中の、1-Boc-4-(2-ニトロフェニル)ピペラジン (500 mg, 1.63 mmol, 1.0 当量) の溶液に、ホルムアルデヒド (3.3 mL 水中 3.7% 溶液、4.07 mmol, 2.5 当量) および 10% Pd/C (125 mg, 25 wt%) を加えた。この混合物を 60 psi の水素下で一晩振った。この混合物を濾過し、CH₂Cl₂ で希釈した。この水溶液を分離し、有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、セライトのパッドで濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g の SiO₂、40 mL/分、直線勾配 0~15% EtOAc/ヘキサン 20 分間および 15% EtOAc/ヘキサン 13 分間) による精製により約 480 mg (1.57 mmol, 97%) の標題の化合物を固体として得た。LRMS (ESI⁺): 306.2 (M+1)

【0225】

製造例 76 A

1-Boc-4-[2-(イソブチルアミド)-フェニル]-ピペラジン

【化142】



30

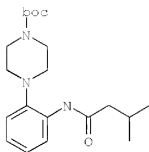
50 mL の CH₂Cl₂ 中の、1-Boc-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン (2.77 g, 10 mmol)、トリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol)、および DMA P (70 mg, 0.57 mmol) の溶液に、イソブチルクロリド (1.15 mL, 11 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、この溶液を濃縮した。この溶液を EtOAc で希釈し、1M の HCl、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して約 3.29 g (9.4 mmol, 94%) の標題の化合物を得た。LRMS: 348.2 (M+1)

【0226】

製造例 77 A

1-Boc-4-[2-(3-メチルブチルアミノ)-フェニル]-ピペラジン

【化143】



10

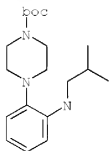
標題の化合物は、イソバレリルクロリドをイソブチリルクロリドの代わりに用いたことを除いては、製造例 7 6 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 362.2 (M+1)

【0227】

製造例 7 8 A

1-BOC-4-(2-イソブチルアミノフェニル)-ピペラジン

【化144】



20

50 mL の THF 中の、1-BOC-4-(2-イソブチルアミノフェニル)-ピペラジン (2.72 g, 7.8 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (24 mL の 1M 溶液 (THF 中)、24 mmol) を加えた。60℃で約1時間攪拌した後、この溶液を室温に冷却し、25 mL の 1M NaOH を加えた。約2時間攪拌した後、ブラインおよび EtOAc を加えた。有機溶液を水 (2X)、ブラインで洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (Biotage 40 L カラム、0~30% EtOAc/Hex 直線勾配で 40 分間 35 mL/分) により約 2.35 g (7.05 mmol, 90%) の標題の化合物を得た。LRMS : 334.2 (M+1)

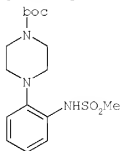
30

【0228】

製造例 7 9 A

1-BOC-4-(2-メタンサルホニルアミノフェニル)-ピペラジン

【化145】



40

200 mL の CH_2Cl_2 中の 1-BOC-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン (5 50

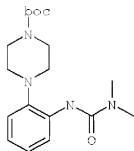
・5.5 g, 20 mmol) およびトリエチルアミン (5.6 mL, 40 mmol) の溶液に、メタン
 スルホニルクロリド (1.55 mL, 20 mmol) を加えた。約4時間攪拌した後、この溶液
 を濃縮し、残留物を200 mLのEtOAcに溶解した。この溶液を1M HCl (2×
)、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、約6.68 g (
 18.8 mmol, 94%) の標題の化合物を褐色の固体として得た。LRMS: 356.1 (
 M+1)

【0229】

製造例80A

1-Boc-4-[2-(3,3-ジメチル-ウレイド)-フェニル]-ピペラジン

【化146】



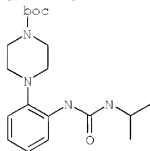
10 mLのCH₂Cl₂中の、1-Boc-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン (2
 70 mg, 1.0 mmol) およびEt₃N (400 μL, 2.89 mmol) の溶液に、ジメチル
 カルバミルクロリド (135 μL, 1.48 mmol) を加えた。約2時間攪拌した後、DMA
 P (10 mg) を加えた。約3日間攪拌した後、さらに800 μLのEt₃N および27
 0 μLのジメチルカルバミルクロリドを加えた。一晩攪拌した後、この溶液をEtOAc
 で希釈し、1M HCl (2×)、飽和炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄し
 した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (3
 5 gのSiO₂、20~50% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で30分間) により
 約20 mg (0.057 mmol, 6%) の標題の化合物を白色の固体として得た。LRMS
 : 349.2 (M+1)

【0230】

製造例81A

1-Boc-4-[2-(3-イソプロピル-ウレイド)-フェニル]-ピペラジン

【化147】



10 mLのTHF中の、1-Boc-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン (270
 mg, 1.0 mmol) の溶液に、イソシアン酸イソプロピル (90 μL, 1.46 mmol) を加
 えた。約1時間攪拌した後、さらに90 μLのイソシアン酸イソプロピルを加えた。約3
 日間攪拌した後、さらに290 μLのイソシアン酸イソプロピルを加えた。一晩攪拌し
 した後、この溶液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (35 gのSiO₂、20~5
 0% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で30分間) による精製により約240 mg (
 50

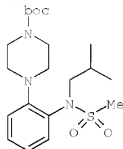
0.66 mmol, 6.6%) の標題の化合物を白色の固体として得た。LRMS: 363.2 (M+1)

【0231】

製造例 82A

1-Boc-4-[2-(イソブチルメタンスルホニルアミノ)フェニル]ピペラジン

【化148】



10

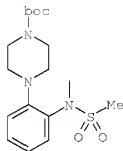
50 mL の DMF 中の、1-boc-4-(2-メタンスルホニルアミノフェニル)ピペラジン (1.07 g, 3.0 mmol) の溶液に、NaH (240 mg (60% 油中分散)、6 mmol) を加えた。室温で約 15 分間撹拌した後、ヨウ化イソブチル (420 μ L, 3.65 mmol) を加え、この溶液を 60℃ に加温した。60℃ で一晩撹拌した後、この反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAc で希釈した。この溶液を、水で 2 回、およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (40 M Biotage カラム、10~30% 直線勾配 EtOAc/Hex, 3.5 mL/分で 45 分間) により、約 1.07 g (2.6 mmol, 87%) の標題の化合物を白色の泡状物として得た。LRMS: 412.3 (M+1)

【0232】

製造例 83A

1-Boc-4-[2-(メチルメタンスルホニルアミノ)フェニル]ピペラジン

【化149】



40

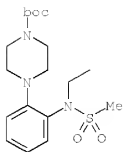
標題の化合物は、塩基としてヨウ化メチルおよび K₂CO₃ を NaH の代わりに用いたことを除いては、製造例 82A と同様に製造した。LRMS (ESI+): 370.2 (M+1)

【0233】

製造例 84A

1-Boc-4-[2-(エチルメタンスルホニルアミノ)フェニル]ピペラジン

【化150】



10

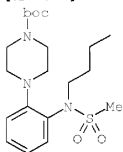
標題の化合物は、ヨウ化エチルおよび K_2CO_3 を塩基として NaH の代わりに用いたことを除いては、製造例 8 2 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 384.2 (M+1)

【0234】

製造例 8 5 A

1-Boc-4- [2- (N-ブチルメタンスルホニルアミノ) -フェニル] -ピペラジン

【化151】



20

標題の化合物は、ヨウ化N-ブチルを用いたことを除いては、製造例 8 2 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 412.2 (M+1)

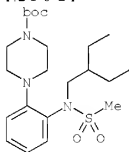
30

【0235】

製造例 8 6 A

1-Boc-4- [2- [(2-エチルブチル) -メタンスルホニルアミノ] -フェニル] -ピペラジン

【化152】



40

標題の化合物は、1-ブロモ-2-エチルブタンを用いたことを除いては、製造例 8 2 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 440.2 (M+1)

【0236】

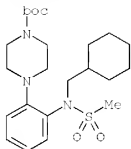
製造例 8 7 A

1-Boc-4- [2- (シクロヘキシルメチルメタンスルホニルアミノ) -フェニル] -ピペラジン

50

ル]ーピペラジン

【化153】



10

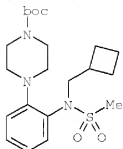
標題の化合物は、プロモメチルシクロヘキサンを用いたことを除いては、製造例82Aと同様に製造した。LRMS : 452.2 (M+1)

【0237】

製造例88A

1-Boc-4-[2-(シクロブチルメチル-メタンスルホニル-アミノ)-フェニル]ーピペラジン

【化154】



20

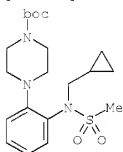
標題の化合物は、プロモメチルシクロブタンを用いたことを除いては、製造例82Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 424.1 (M+1)

【0238】

製造例89A

1-Boc-4-[2-(シクロプロピルメチル-メタンスルホニル-アミノ)-フェニル]ーピペラジン

【化155】



40

標題の化合物は、プロモメチルシクロプロパンを用いたことを除いては、製造例82Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 410.1 (M+1)

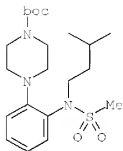
【0239】

製造例90A

50

1-Boc-4-[2-[メタンスルホニル-(3-メチルブチル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン

【化156】



10

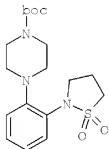
標題の化合物は、1-ヨード-3-メチルブタンを用いたことを除いては、製造例82Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 426.2 (M+1)

【0240】

製造例91A

1-Boc-4-[2-(1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル)-フェニル]-ピペラジン

【化157】



20

30

20 mLのCH₂Cl₂中の、N-boc-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン (555 mg, 2.0 mmol) およびEt₃N (837 μL, 6 mmol) の溶液に、3-クロロプロパンスルホニルクロリド (255 μL, 2.1 mmol) を加えた。約30分間撹拌した後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈し、1M HCl、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (35 gのSiO₂、10~30% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で30分間) による精製により約781 mg (1.87 mmol, 93%) のN-boc-4-[2-(3-クロロプロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-ピペラジンを白色の固体として得た。LRMS (ESI+) : 418.1 [M+1]

【0241】

140 mLのDMF中の、N-boc-4-[2-(3-クロロプロピルアミノ)-フェニル]-ピペラジン (593 mg, 1.42 mmol) の溶液に、NaH (567 mg (60%油中分散)、1.4 mmol) を加えた。約1時間撹拌した後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して約740 mgのN-boc-4-[2-(1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリニル)-フェニル]-ピペラジンを得た。LRMS (ESI+) : 382.1 [M+1]

40

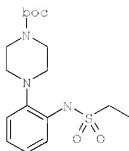
【0242】

製造例92A

1-Boc-4-(2-エタンスルホニルアミノフェニル)-ピペラジン

50

【化158】



10

12 mLのDCM中の、1.0 g (4.4 mmol)の1-Boc-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジンおよび1.1 mL (6.6 mmol)のトリエチルアミンの溶液に、0.63 mL (6.6 mmol)のエタンスルホニルクロリドを加え、この混合物を室温で約16時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、10%硫酸水素ナトリウム水溶液で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機部分を乾燥(Na_2SO_4)した後、減圧下で濃縮した。残留物のシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage、40%酢酸エチル/ヘキサン)により、約0.73 g (45%)の標題の化合物を得た。LRMS (ESI-) : 368 (M-1)

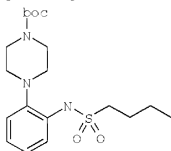
【0243】

20

製造例93A

1-Boc-4-(2-N-ブタンスルホニルアミノフェニル)-ピペラジン

【化159】



30

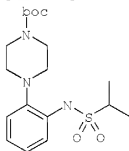
標題の化合物は、N-ブタンスルホニルクロリドを用いたこと以外は、製造例92Aと同様に製造した。LRMS (ESI+) : 398 (M+1)

【0244】

製造例94A

1-Boc-4-[2-(プロパン-2-スルホニルアミノ)-フェニル]-ピペラジン

【化160】



40

標題の化合物は、プロパン-2-スルホニルクロリドおよびDBUを用いたこと以外は、50

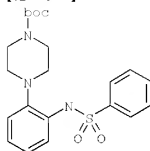
製造例 9 2 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 384.3 (M+1)

【0245】

製造例 9 5 A

1-Boc-4-(2-ベンゼンスルホニルアミノフェニル)-ピペラジン

【化161】



10

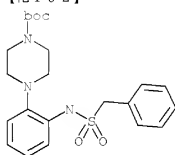
標題の化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドを用いたこと以外は、製造例 9 2 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 418.1 (M+1)

【0246】

製造例 9 6 A

1-Boc-4-(2-フェニルメタンスルホニルアミノフェニル)ピペラジン

【化162】



30

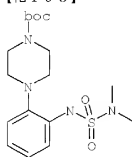
標題の化合物は、 α -トルエンスルホニルクロリドを用いたこと以外は、製造例 9 2 A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 432 (M+1)

【0247】

製造例 9 7 A

1-Boc-4-(2-ピペラジン-1-イルフェニル)-N,N-ジメチルスルホンイミド

【化163】



40

0℃の、1-Boc-4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン (1.0 gm, 3.61 mmol)、および TEA (0.60 mL, 4.33 mmol) 無水塩化メチレン (10 mL) の溶液に、ジメチルスルファモイルクロリド (0.46 mL, 4.33 mmol) を添加した。5分

50

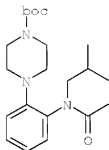
間に浴を取り外し、この反応物を窒素雰囲気下で約3日間攪拌し、1日間還流した。混合物を塩化メチレンおよび1N HClで希釈した。分離した水層を塩化メチレン(2×)で抽出した。集めた有機物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、濃縮して粗製の油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%メタノール(塩化メチレン))により約0.2g(14%)の最終産物を得た。LRMS(ESI+):385.3

【0248】

製造例98A

1-Boc-4-[2-(アセチルイソブチル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン

【化164】



10

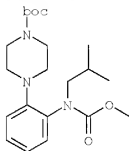
DCM(10mL)中の、N-boc-4-(2-イソブチルアミノ-フェニル)-ピペラジン(333mg, 1.0mmol, 1.0当量)、Et₃N(0.42mL, 3.0mmol, 3.0当量)およびDMAP(6mg, 0.05mol, 0.05当量)の溶液に、無水酢酸(0.14mL, 1.5mmol, 1.5当量)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をDCM(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄した。有機層を分離し、水層をDCM(2×)で抽出した。集めた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)した後、濃縮して標題の化合物(375mg, 1.0mmol, 100%)を得た。LRMS(ESI+):376.18(M+1)

【0249】

製造例99A

1-Boc-4-[2-(イソブチル-メトキシカルボニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン

【化165】



40

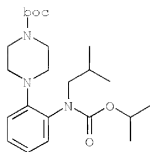
標題の化合物は、無水酢酸の代わりにクロロギ酸メチルを用いたことを除いては、製造98Aと同様に製造した。LRMS(ESI+):392.2(M+1)

【0250】

製造例100A

1-Boc-4-[2-(イソブチル-イソプロポキシカルボニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン

【化166】



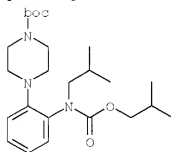
標題の化合物は、無水酢酸の代わりにクロロギ酸イソプロピルを用いたことを除いては、製造 98A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 420.26 (M+1)。

【0251】

製造例 101A

1-Boc-4-[2-(イソブチル-イソブトキシカルボニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン

【化167】



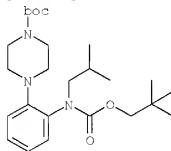
標題の化合物は、無水酢酸の代わりにクロロギ酸イソブチルを用いたことを除いては、製造 98A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 434.27 (M+1)。

【0252】

製造例 102A

1-Boc-4-[2-(2,2-ジメチル-プロポキシカルボニル)-イソブチル-アミノ]-フェニル}-ピペラジン

【化168】



標題の化合物は、無水酢酸の代わりにクロロギ酸ネオペンチルを用いたことを除いては、製造 98A と同様に製造した。LRMS (ESI+) : 448.32 (M+1)。

【0253】

製造例 103A

4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-ピペラジン

10

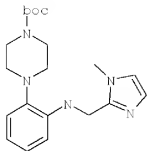
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

メタノール中の、1-*boc*-4-(2-アミノフェニル)ピペラジン (554 mg, 2.0 mmol, 1.0 当量) の溶液に、(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-カルバルデヒド (220 mg, 2.0 mmol, 1.0 当量) を加えた。この混合物を約 1 時間還流した後、約 0℃ に冷却した。ホウ素化ナトリウム担持アルミナ (アルミナベースに対し 10 重量 %、1.13 g, 3.0 mmol, 1.5 当量) を加えた。この溶液を室温に加熱した後、一晚攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g の SiO₂、40 mL/分、直線勾配、0~8% MeOH/CH₂Cl₂ 25 分間、次いで 8% MeOH 7 分間) による精製により Boc 保護された標題化合物を得た (176 mg, 0.47 mmol, 24%)。LRMS (ESI+) : 372.3 [M+1] .

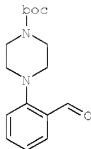
20

【0254】

製造例 104A

2-(*N*-Boc-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド

【化 170】



30

15 mL のジオキサン中の、1-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (375 mg, 2.0 mmol) の溶液に、DIBAL-H (ヘプタン中の 1M 溶液 (6 mL, 6 mmol)) を加えた。室温で約 4 8 時間攪拌した後、この溶液をカニューレを用いて 0.5 M の Rochelle 塩 20 mL に移した。約 2 時間攪拌した後、NaHCO₃ (636 mg, 6 mmol) および BOC₂O (567 mg, 2.6 mmol) を加えた。一晚攪拌した後、EtOAc およびブラインを加えた。分離した後、この水溶液を EtOAc で抽出した (3×)。集めた有機層を水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g の SiO₂、直線勾配 10~20% EtOAc/Hex 35 mL/分で 30 分間) による精製により、約 436 mg (1.50 mmol, 75%) の標題の化合物を黄色の油状物として得た。LRMS (ESI+) : 291.1 (M+1)

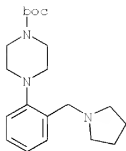
40

【0255】

製造例 105A

1-Boc-4-(2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン

【化 171】



10

ピロリジン (0.33 mL, 4 mmol) 中の、2-(N-Boc-ピペラジン-1-イル) -ベンズアルデヒド (400 mg, 1.4 mmol) の溶液に、チグニウムイソプロポキシド (1.2 mL, 4 mmol) を加え、窒素雰囲気下でこの混合物を室温で攪拌した。約30分後、混合物をエタノール (4 mL) で希釈した。ホウ水素化ナトリウム (106 mg, 2.8 mmol) を加え、この混合物を約16時間攪拌した。水 (2 mL) を加え、得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキをメタノール (5 mL) で洗浄し、濾液を濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィー (1:1ヘキサン/酢酸エチル) による精製により、標題の化合物 (470 mg, 96%) を無色の油状物として得た。

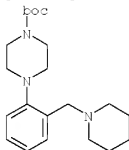
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40–7.44 (m, 1H), 7.19–7.26 (m, 1H), 7.01–7.08 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.55 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 4H), 2.92–2.95 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

TLC (SiO_2) : $R_f=0.28$ (50% EtOAc/ヘキサン)。

【0256】

製造例106A

1-Boc-4-(2-piperidin-1-イルメチル-フェニル) -ピペラジン
【化172】



30

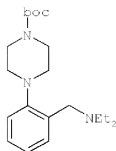
標題の化合物は、ピペリジンを用いたことを除いては、製造例105Aと同様に製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.03–7.08 (m, 2H), 3.54–3.57 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.92–2.95 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.23–1.59 (m, 15H)。TLC (SiO_2) : $R_f=0.52$ (50% EtOAc/ヘキサン)

【0257】

製造例107A

1-Boc-4-(2-ジエチルアミノメチル-フェニル) -ピペラジン
【化173】



10

標題の化合物は、ジエチルアミンを用いたことを除いては、製造例 105 A と同様に製造した。

^1NMR (CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.19–7.26 (m, 1H), 7.03–7.11 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (t, $J=4.4\text{ Hz}$, 4H), 2.88 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.54 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.03 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H)。TLC (SiO_2) : $R_f=0.36$ (50% EtOAc / ヘキサン)

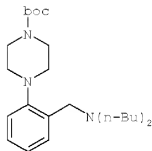
【0258】

製造例 108 A

1-Boc-4-(2-ジ-N-ブチルアミノメチルフェニル)-ピペラジン

20

【化174】



30

標題の化合物は、ジブチルアミンを用いたことを除いては、製造例 105 A と同様に製造した。

^1NMR (CDCl_3) δ 7.54–7.57 (m, 1H), 7.01–7.26 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.49–3.53 (m, 4H), 2.85–2.90 (m, 4H), 2.38 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 4H), 1.40–1.50 (m, 13H), 0.84 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H)。

TLC (SiO_2) : $R_f=0.70$ (80% EtOAc / ヘキサン)。

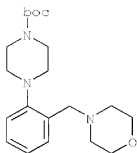
【0259】

製造例 109 A

1-Boc-4-(2-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ピペラジン

40

【化175】



10

メタノール（10 mL）中の、1-Boc-4-（2-ホルミルフェニル）-ピペラジン（500 mg, 1.7 mmol）の溶液に、モルホリン（348 mg, 4.0 mmol）およびシアノホウ水素化ナトリウム（315 mg, 5 mmol）を加え、この混合物を約24時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃溶液（10 mL）、水（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（1:1 ヘキサン/酢酸エチル）により標題の化合物を、無色の油状物（182 mg, 30%）として得た。

¹NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.40 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 3.67 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.53-3.55 (s, 6H), 2.92-2.95 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。TLC (SiO₂) : R_f=0.44 (50% EtOAc/ヘキサン)。

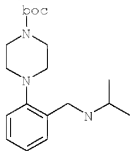
20

【0260】

製造例110A

1-Boc-4-〔2-（イソプロピルアミノ-メチル）-フェニル〕-ピペラジン

【化176】



30

標題の化合物は、イソプロピルアミンを用いたことを除いては、製造例105Aと同様に製造した。

¹NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.00 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.50 (m, 9H), 1.10-1.00 (m, 6H)。TLC (SiO₂) : R_f=0.10 (25% 酢酸エチル/ヘキサン)。

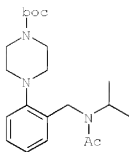
40

【0261】

製造例111A

1-Boc-4-〔2-〔（アセチルイソプロピル-アミノ）-メチル〕-フェニル〕-ピペラジン

【化177】



1-Boc-4-[2-(イソプロピルアミノメチル)フェニル]ーピペラジン (0.325 g, 0.975 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、0℃に冷却した。TEA (0.54 mL, 3.9 mmol) を加え、次いでアセチルクロリド (0.2 mL, 2.93 mmol) を滴加した。この溶液を室温に加熱した。溶媒を減圧下で留去し、得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) を用いて精製して標題の化合物 (0.650 g, 82%) を油状物として得た。

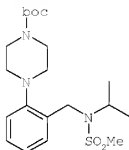
¹N MR (CDCl₃) δ 7.25-6.95 (m, 4H), 4.65 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H)。

【0262】

製造例112A

1-Boc-4-[2-(イソプロピルメタンスルホニルアミノメチル)フェニル]ーピペラジン

【化178】



標題の化合物は、アセチルクロリドの代わりにメタンスルホニルクロリドを用いたことを除いては、製造例111Aに記載した手順と同様に製造した。

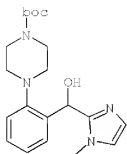
¹N MR (CDCl₃) δ 7.70-7.60 (m, 1H), 7.25-6.95 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 8H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.15 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H)。

【0263】

製造例113A

1-Boc-4-{2-[ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]フェニル}ーピペラジン

【化179】



10
 78℃の、15 mLのTHF中の、1-メチルイミダゾール (350 μ L, 4.4 mmol) の溶液に、N-BuLi (ヘキサン中の1.6 M 溶液、1.5 mL, 2.4 mmol) を加えた。約30分間攪拌した後、この溶液を約0℃に加熱した後、約15分間攪拌した。次いで、この混合物を約-78℃に冷却した。5 mLのTHF中の、N-Boc-4-(2-ホルミルフェニル)-ピペラジン (580 mg, 1.0 mmol) の溶液を、カニューレを用いて加えた。この溶液を一晚かけてゆっくりと室温に温めた。飽和NH₄Cl水溶液およびブラインを添加した後、この溶液をEtOAcで抽出した(2×)。集めた有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄) した後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (35 gのSiO₂、0~10% 0.2 M NH₃ (MeOH中) / CH₂Cl₂ 35 mL / 分で30分間) による精製により、約592 mg (1.59 mmol, 79%) のアルコールを無色の油状物として

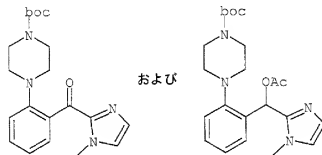
20
 得た。LRMS (ESI⁺) : 373.2 (M+1)

【0264】

製造例114A

1-Boc-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-フェニル]-ピペラジンおよび1-Boc-4-[2-[アセトキシ-(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-フェニル]-ピペラジン

【化180】



8 mLのCH₂Cl₂中の1-Boc-4-[2-[ヒドロキシ-(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-フェニル]-ピペラジン (200 mg, 0.734 mmol) および炭酸水素ナトリウム (185 mg, 2.2 mmol) の溶液に、Dess-Martinペルヨージナン (467 mg, 1.1 mmol) を加えた。約1時間攪拌した後、2 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および2 mL 0.5 M Na₂S₂O₃を加えた。約1時間攪拌した後、この溶液をCH₂Cl₂で希釈し、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (35 gのSiO₂、0~5% 0.2 M NH₃ (MeOH中) / CH₂Cl₂ 直線勾配 35 mL / 分で30分間) による精製により、約53 mg (0.14 mmol, 19%) のケトン{LRMS (ESI⁺) : 371.2 [M+1]}および約114 mg (0.28 mmol, 37%) の酢酸塩{LRMS (ESI⁺) : 415.2 [M+1]}を得た。

【0265】

製造例115A

10

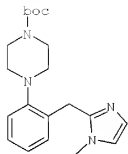
20

30

40

50

1-Boc-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-フェニル]-ピペラジン
【化181】



10

5 mLのTHF中の1-Boc-4-[2-(ヒドロキシ(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル)-フェニル]-ピペラジン (93 mg, 0.25 mmol) の溶液に、NaH (30 mg, 0.75 mmol) を加えた。約45分間攪拌した後、CS₂ (75 μL, 1.25 mmol) を加えた。約30分間攪拌した後、5 mLのTHFを加え、次いでMeI (78 μL, 1.25 mmol) を加えた。約1時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインを加えた。この溶液をEtOAcで抽出した(2×)。集めた有機溶液を乾燥(Na₂SO₄)した後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製(35 gのSiO₂, 0~5% MeOH/CH₂Cl₂, 35 mL/分で30分間)により、約97 mg (0.21 mmol, 84%) のキサントゲン酸塩を黄色の油状物として得た。LRMS (ESI+): 463.2 (M+1)

20

【0266】
80℃の、2 mLのトルエン中の、キサントゲン酸塩(90 mg, 0.195 mmol) およびBu₃SNH (260 μL, 0.967 mmol) の溶液に、AIBN (トルエン中の0.4 M 溶液、50 μL, 0.02 mmol) を加えた。さらに、50 μLのAIBN溶液を、2~3時間ごとに8時間かけて加えた。一晩攪拌した後、さらに50 μLのAIBN溶液を加えた。さらに約8時間攪拌した後、この溶液を濃縮し、CH₂Cl₂とともにセライトで濾過した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製(35 gのSiO₂, 0~5% 0.2 MのNH₃ (MeOH中)/CH₂Cl₂, 35 mL/分で30分間)により、約46 mg (0.13 mmol, 66%) の脱酸素化された生成物を無色の油状物として得た。LRMS (ESI+): 357.2 (M+1)

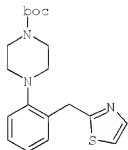
30

【0267】

製造例116A

1-Boc-4-(2-チアゾール-2-イルメチル-フェニル)-ピペラジン

【化182】



40

チアゾールをN-ブチルリチウムを用いてリチウム化し、製造例113Aと同様にN-Boc-4-(2-ホルミルフェニル)-ピペラジンと反応させた。得られたアルコールを、製造例115Aと同様に脱酸素化し、最終化合物を得た。LRMS (ESI+): 36

50

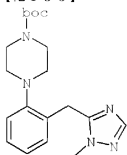
0.1 (M+1)

【0268】

製造例117A

1-Boc-4-[2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-フェニル]-ピペラジン

【化183】



10

1-メチルテトラゾールをN-ブチルリチウムを用いてリチウム化し、製造例113Aと同様にN-Boc-4-(2-ホルミルフェニル)-ピペラジンと反応させた。得られたアルコールを製造例115Aと同様に脱酸素化して最終化合物を得た。LRMS (ESI+): 358.3 (M+1)

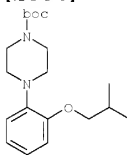
20

【0269】

製造例118A

1-Boc-4-(2-イソブトキシフェニル)-ピペラジン

【化184】



30

10 mLのDMF中の、1-Boc-4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン (560 mg, 2.0 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (835 mg, 6 mmol) を加えた。約5分間攪拌した後、ヨウ化イソブチル (350 μL, 3 mmol) を加えた。60℃に一晩攪拌した後、この溶液を約80℃に加温した。約4時間攪拌した後、この溶液を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (35 gのSiO₂、10~30% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で45分間) による精製により、約418 mg (1.25 mmol, 62%) のN-Boc-4-(2-イソブトキシフェニル)-ピペラジンを無色の油状物として得た。LRMS (ESI+): 335.1 [M+1] .

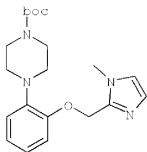
40

【0270】

製造例119A

1-Boc-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-ピペラジン

【化185】



10

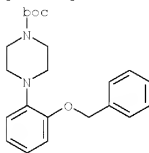
窒素下で、0℃の、1-Boc-4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン (556 mg, 2.0 mmol, 1.0 当量)、(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メタノール (448 mg, 4.0 mmol, 2.0 当量)、トリフェニルホスフィン (1.04 g, 4.0 mmol, 2.0 当量) および THF の溶液に、DEAD (0.629 mL, 4.0 mmol, 2.0 当量) を反応物の温度が約 10℃ を越えないようにゆっくりと加えた。添加が完了した後、氷浴を取り外し、この混合物を室温で一晩攪拌した。メタノールを加え、この混合物を約 15 分間攪拌した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g の SiO₂、40 mL/分、直線勾配 0~8% 2.0 M NH₃ (MeOH 中) / CH₂Cl₂; 25 分間、および 8% 2.0 M NH₃ (MeOH 中) 7 分間) による精製により、標題の化合物 (279 mg, 0.75 mmol, 37%) を得た。LRMS (ESI⁺): 373.3 (M+1)。

【0271】

製造例 120A

1-Boc-4-(2-ベンジルオキシフェニル)-ピペラジン

【化186】



30

標題の化合物は、臭化ベンジルを用いた以外は、製造例 118A と同様に製造した。

LRMS (ESI⁺): 369.1 (M+1)。

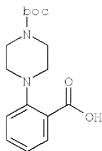
【0272】

製造例 121A

1-Boc-4-(2-カルボキシフェニル)-ピペラジン

【化187】

40



10

500 mLの無水エタノール中の、1-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (37.45 g, 200 mmol) の溶液に、1000 mLの25% KOH水溶液を加え、約72時間加熱還流した後、0℃に冷却した。この溶液を890 mLの5M HClで酸性化した後、固体のNaHCO₃を加えて溶液のpHを約8にした。NaHCO₃ (12.7 g, 120 mmol) およびBoc₂O (11.4 g, 52.2 mmol) を加え、この混合物を一晩撹拌した後、これを5MのHClでpHを約1に酸性化した。EtOAcおよびブラインを添加した後、この水溶液を分離し、EtOAcで抽出した(2×)。集めた有機溶液を水(2×) およびブラインで洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。この物質を再結晶によりEtOAc/ヘキサンから精製して約49.8 g (162 mmol, 81%) の標題の化合物を得た。

20

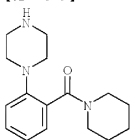
LRMS (ESI⁻): 305.2 (M-1)

【0273】

製造例122A

(2-ピペラジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル-メタノン

【化188】



30

1-Boc-4-(2-カルボキシフェニル)-ピペラジン (1 g, 3.26 mmol)、ピペリジン (278 mg, 3.26 mmol)、EDCI (625 mg, 3.26 mmol) およびDMAP (50 mg, 触媒量) をDCM (20 mL) に溶解し、室温で約12時間撹拌した。この混合物を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた泡状物をDCM (10 mL) に溶解し、TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で約2時間撹拌した。この反応物を濃縮し、SCXイオン交換クロマトグラフィー、次いでシリカゲルクロマトグラフィーに付し、最終生成物 (868 mg, 71%) を白色の泡状物として得た。LRMS (ESI⁺): 274.1 (M+1)。

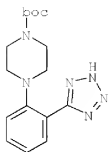
40

【0274】

製造例123A

1-Boc-4-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピペラジン

【化189】



10

トリブチル錫アジド (5.0 g, 15 mmol, 1.5 当量) 中の、4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン (1.7 g, 9.0 mmol, 1.0 当量) の溶液を 80 °C に約 5 日間撹拌した。SCX による精製 (10 g) イオン交換クロマトグラフィーにより、粗製の 4- (2-テトラゾール-5-イルフェニル) -ピペラジンを得た。LRMS (ESI+) : 231.0 (M+1)。

【0275】

水:ジオキサン (1:1) 中の、4- [2- (2H-テトラゾール-5-イルフェニル) -ピペラジン] 1.8 g, 7.7 mmol, 1.0 当量]、NaHCO₃ (978 mg, 9.2 mmol, 1.2 当量)、DMAP (94 mg, 0.77 mmol, 0.1 当量) の溶液に、(Boc)₂O (1.6 g, 7.7 mmol, 1.0 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した後、1.0 M HCl で中和し、EtOAc で抽出した (3 ×)。集めた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g の SiO₂、直線勾配、40 mL/分、0% ~ 10% 2.0 M NH₃ (MeOH 中) / CH₂Cl₂ で 20 分間、および 10% 2.0 M NH₃ (MeOH 中) / CH₂Cl₂ で 13 分間) による精製により、標題の化合物 (798 mg, 2.41 mmol, 32%) を得た。LRMS (ESI+) : 331.1 (M+1)。

20

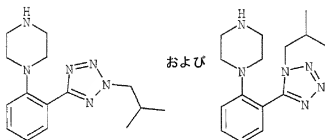
【0276】

製造例 124A

4- [2- (2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル) -フェニル] ピペラジン
および 4- [2- (1-イソブチル-1H-テトラゾール-5-イル) -フェニル] ピペラジン

30

【化190】



および

40

DMF (10 mL) 中の、N-boc-4- [2- (2H-テトラゾール-5-イルフェニル) -ピペラジン] (330 mg, 1.0 mmol, 1.0 当量) の溶液に、K₂CO₃ (331 mg, 2.4 mmol, 2.4 当量) およびヨウ化イソブチル (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 当量) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し (50 mL)、H₂O (20 mL) およびブリン (20 mL) で洗浄した。水層を EtOAc で抽出した (2 ×)。集めた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) した後、濃縮して、Boc-保護された標題化合物の、2H 置換されたテトラゾール-テトラゾールが主である混合物 (NMR により 60:40)、約 370 mg (96%, 0.96 mmol) を得た。

LRMS (ESI+) : 387.2 (M+1)。

50

【0277】

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の、上記で得られた Boc-保護された化合物の混合物 (360 mg, 0.93 mmol, 1.0 当量) の溶液に、TFA (5 mL) および DMS (0.25 mL) を加えた。得られた混合物を室温で約 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、SCX (10 g) イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製して標題化合物の混合物 (240 mg, 0.84 mmol, 90%) を得た。LRMS (ESI⁺): 287.1 (M+1)。

【0278】

Cドメインの製造

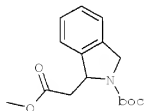
BおよびCドメインに対応する保護されたアミノ酸誘導体は、多くの場合、商業的に入手可能である。他の保護されたアミノ酸誘導体は、既知の文献記載の方法にしたがって製造することができる (Williams, R.M. *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*, Pergamon Press: Oxford, 1989 参照)。Cドメインの製造を以下に記載する。

【0279】

製造例 1C

1-tert-ブチルカルボニルメチル-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化191】



20

工程 A: (2-ブロモベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

300 mL の 50% THF/水中の、125.0 g (561.8 mmol) の 2-ブロモベンジルアミン塩塩および 170.7 g (1236.0 mmol) の炭酸カリウムの混合物に、134.9 g (618.0 mmol) のジ-tert-ブチル二炭酸塩を 20 分間かけて 4 回に分けて加えた。この混合物を室温で約 16 時間攪拌した後、300 mL の酢酸エチルおよび 300 mL の水で希釈した。有機部分を分離し、水性部分をそれぞれ 200 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた酢酸エチル部分を 250 mL の 10% 硫酸水素ナトリウム水溶液で 1 回洗浄した。有機部分を乾燥 (MgSO₄) した後、濃縮乾固して工程 A の化合物約 161 g を得た。

【0280】

工程 B: 3-[2-(tert-ブチルカルボニルアミノ-メチル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル

DMF (800 mL) 中の工程 A の化合物 (161.0 g, 561.8 mmol) に、アクリル酸メチル (58.0 g, 674.2 mmol)、TEA (170.5 g, 1685.4 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (7.9 g, 11.2 mmol) を加えた。この混合物を 80℃ に約 32 時間加熱した。この混合物を冷却し、1000 mL の EtOAc で希釈し、10% 硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水性部分を EtOAc で 3 回抽出し、集めた有機物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮乾固した。残留物を、少量の DCM に溶解し、2 L の焼結ガラス漏斗中で 7 インチのシリカゲルにより 25% EtOAc/ヘキサンで溶出して濾過した。溶出液を濃縮乾固し、EtOAc/ヘキサンから再結晶して工程 B の化合物約 116.9 g (71%) を得た。

【0281】

工程 C:

DCM (800 mL) 中の工程 B の物質 (116.9 g, 401.2 mmol) の 0℃ の溶液に、200 mL の TFA を 15 分間かけて滴加した。冷却浴を取り外した後、この混合物を

50

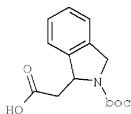
約2.5時間攪拌した後、濃縮乾固した。残留物を500mLのDCMに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、この混合物がやや塩基性になるまで加えた。有機部分を分離し、水性部分をDCMで2回抽出した。集めた有機相を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮乾固した。残留物を800mLのDCMに溶解し、DIPEA(57.0g, 441.4mmol)を加えた。この混合物に、ジ-tert-ブチル二炭酸塩(96.3g, 441.4mmol)を45分間に5回に分けて加えた後、室温で16時間攪拌した。この混合物を10%硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機部分を分離し、水性部分をDCMで2回抽出した。集めた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮乾固した。得られた残留物を、少量の少量のDCMに溶解し、2Lの焼結ガラス漏斗中で25%EtOAc/ヘキサンで溶出して7インチのシリカゲルで濾過した。溶出液を濃縮乾固し、エナンチオマーをキラルクロマトグラフィーにより分離した。第1の溶出した異性体を異性体#1と標識し、第2の溶出分を異性体#2と標識し、約52.6g(45%)の最終化合物(異性体2)を得た。EIS-MS292 [M+1] .

【0282】

製造例2C

1-カルボキシメチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化192】



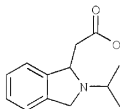
1-メトキシカルボニルメチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(52.6g, 180.5mmol)(MeOH中)(500mL)に、1N NaOH(199mL, 199.0mmol)を加えた。この混合物を室温で約48時間攪拌した後、濃縮乾固した。得られた残留物を水(300mL)に溶解し、ジエチルエーテル(2X)で抽出した。水性部分を10%硫酸水素ナトリウム水溶液でpH2に酸性化し、EtOAcで抽出した。集めた有機抽出物を乾燥(MgSO_4)し、濃縮乾固して、約49.8gの最終化合物(99%)を得た。EIS-MS276 [M-1] .

【0283】

製造例3C

(2-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸

【化193】



工程A：(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸メチルエステル

：DCM(50mL)中の製造例C1で製造した化合物(11.75g, 40.41mmol)に、TFA(50mL)を滴加した。約2時間後、この混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)およびEtOAc(300mL)で

分配した。有機部分を分離し、水層をDCM (4×500 mL) で抽出した。集めたDCM抽出物を集め、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮乾固して約3.97 g (51%) を得た。

【0284】

工程B: (2-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) - 酢酸メチルエステル:

ジクロロエタン (46 mL) 中の、工程Aで得られた化合物 (0.50 g, 2.61 mmol) にアセトン (1.76 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。6時間後、混合物を1.0 N NaOH (100 mL) で希釈し、有機部分を分離した。水層をDCM (3×100 mL) で抽出した。集めたDCM抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮乾固して約0.60 g (9.9%) を得た。EIS-MS 235 [M+1] .

【0285】

工程C:

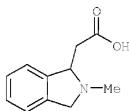
MeOH (5.1 mL) 中の、工程Bの化合物 (0.53 g, 2.30 mmol) に、1.0 N NaOH (2.53 mL, 2.53 mmol) を加えた。2日後、この溶液を濃縮乾固した。得られた残留物を1.0 N HCl で希釈し、水を強陽イオン交換樹脂に加えた。この樹脂を水、THF/水 (1:1)、次いで水で洗浄した。次いで、生成物をピリジン/水 (1:9) を用いてこの樹脂から溶出した。溶出液を濃縮乾固して約0.43 g (85%) の最終化合物を得た。EIS-MS 220 [M+1] .

【0286】

製造例4C

(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) - 酢酸

【化194】



工程A: (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) - 酢酸メチルエステル:

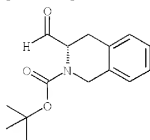
製造例3Cの工程Aと同様に、製造例C1で得られた化合物をTFAで脱保護した。ジクロロエタン (46 mL) 中の、脱保護された化合物 (0.50 g, 2.61 mmol) に3.7% ホルムアルデヒド水溶液 (1.80 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。3日後、混合物を1.0 N NaOH (100 mL) で希釈した。有機部分を分離し、水層をDCM (3×100 mL) で抽出した。集めたDCM抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮乾固した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 100% EtOAc で溶出) により精製して約0.43 g (7.9%) のアルキル化されたイソインドールを得た。EIS-MS 206 [M+1] .

【0287】

工程B:

MeOH (3.7 mL) 中の、工程Aの化合物 (0.34 g, 1.66 mmol) に1.0 N NaOH (1.82 mL, 1.82 mmol) を加えた。2日後、この溶液を濃縮乾固した。得られた残留物を1.0 N HCl および水で希釈した後、強陽イオン交換樹脂に加えた。樹脂を水、THF/水 (1:1) および水で洗浄し、ピリジン/水 (1:9) を用いて樹脂から生成物を溶出した。溶出液を濃縮乾固して約0.31 g (9.8%) の最終化合物を得た。EIS-MS 192 [M+1] .

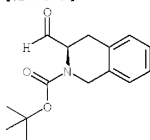
【0288】
製造例5C
【化195】



10

上記化合物は、Weinrebアミドを、*Synthesis*, 676, 1983に記載された方法と同様の方法によって製造したことを除いては、以下の製造例6Cに記載するようにして、Boc-D-Tic-OHから製造した。

【0289】
製造例6C
【化196】



20

Boc-D-Tic-OH (14.9 g, 53.7 mmol)、メトキシメチルアミン塩酸塩 (5.24 g, 53.7 mmol)、EDC (11.3 g, 59.1 mmol)、HOBT (7.98 g, 59.1 mmol)、DIEA (9.83 ml, 59.1 mmol) および THF (500 ml) を混合し、得られた混合物を室温にて約18時間窒素下で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた混合物を1M HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した後、これを相分離紙による濾過によって乾燥した。溶媒除去によって残留物を得、これを(1:1 エチル酢酸塩/ヘキサン)を用いたシリカゲルを用いてクロマトグラフィーに付し、約12.3 gのBoc-D-Tic-NMeOMe (Weinrebアミド)を得た。

30

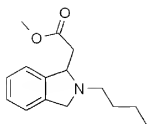
【0290】
水素化リチウムアルミニウム (1.0 M (THF中)、5.1 ml、5.00 mmol) を、0℃のTHF (35 mL) 中で、上記で製造したこのWeinrebアミド (1.28 g, 4.00 mmol) にゆっくりと加えた。反応混合物を0℃に約15分間攪拌した。KHSO₄ 水溶液 (970 mg (H₂O、20 mL中)) をゆっくりと加え、次いでジエチルエーテルを加えた。有機層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機相を集め、水性1M HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した後、これをNa₂S₂O₄ で乾燥した。溶媒を留去して約780 mgの最終化合物を得た。MS: MH⁺ 262。

40

【0291】
製造例7C

(2-ブチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸メチルエステル

【化197】



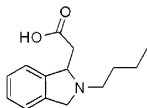
製造例 3 C の工程 A と同様にして、製造例 C 1 で得られた化合物を TFA で脱保護した。ジクロロエタン (46 mL) 中の、脱保護された化合物 (0.50 g, 2.61 mmol) およびブチルアルデヒド (2.16 mL, 24.01 mmol) に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。約 3 時間反応させた後、混合物を 1.0 N NaOH (100 mL) で希釈し、分配した。水層を DCM (3 × 75 mL) で抽出した。DCM 層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して褐色の残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン (1:3)) により精製した。精製した画分を集め、濃縮して標題の化合物を褐色の油状物として得た (0.51 g, 77%)。MSES 249.2 (M+H)

【0292】

製造例 8 C

(2-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -酢酸

【化198】

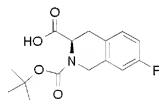


メタノール (4.2 mL) 中の化合物 7 C (0.47 g, 1.89 mmol) を含む溶液に、1.0 N の NaOH (2.08 mL, 2.08 mmol) を加えた。2 時間反応させた後、この溶液を減圧下で濃縮した。残留物を 1.0 N HCl で希釈し、水を強陽イオン交換樹脂に加えた。樹脂を水および THF/水 (1:1) で洗浄し、生成物をピリジン/水 (1:9) を用いて樹脂から溶出した。ピリジン洗液を減圧下で濃縮し、アセトンと共沸させて標題の化合物を褐色の固体として得た (0.28 g, (64%)) MSES 234.19 (M+H)

【0293】

製造例 9 C

【化199】



工程 A :

メタノール中の N-Boc-4-フルオロ-D-Phe (2.37 g, 8.366 mmol) の溶液に、3 mL の濃硫酸を加えた。混合物を一晩加熱還流した後、減圧下で濃縮した。MS M+1198.1

【0294】

10

20

30

40

50

工程B:

工程Aで得られた化合物1.65 g (8.367 mmol)の水冷混合物に、1.353 mLのピリジンおよびエチルクロロホルメート(0.848 mL, 8.869 mmol)を約30分間攪拌しながらゆっくりと加えると白色の固体が得られた。この混合物を水および酢酸エチルの間に分配した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。集めた有機溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して約2.17 gの黄色の油状物(96%)を得た。MS M+1270.1。

【0295】

工程C:

2.17 g (8.06 mmol)の工程Bで得られた化合物、パラホルムアルデヒド(0.254 g, 8.46 mmol)、および10 mLの3:1氷酢酸/濃硫酸を含む混合物を、室温で約48時間攪拌した。この混合物を水および酢酸エチルの間に分配した。水層をEtOAc(3×)で抽出した。集めたEtOAc溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。所望の生成物を、25%EtOAc(ヘキサン中)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して約1.31 g(58%)の無色の油状物を得た。MS: M+1282.1

【0296】

工程D:

20 mLの5N HCl中の1.31 g(4.656 mmol)の工程Cで得られた物質の溶液を約24時間加熱還流した。この溶液を減圧下で濃縮した。得られた白色の固体をエーテルで洗浄して約0.87 g(81%)を得た。MS M+1196.1。

【0297】

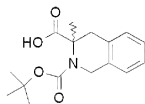
工程E:

20 mLの1:1ジオキサン/水中の、0.87 g(3.755 mmol)の工程Dで得られた物質の溶液に、ジ-*t*-ブチル-二炭酸塩(0.901 g, 4.131 mmol)および2.355 mL(16.90 mmol)のTEAを加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、分離した水層をEtOAc(3×)で抽出した。集めた有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して約0.64 g(58%)の最終化合物を得た。MSM-1294.1。

【0298】

製造例10C

【化200】



工程A:

製造例28C、工程Aの手順および1.0 g(5.58 mmol)の α -メチル-DL-フェニルアラニンによって、約1.4 gのエステルを製造した。MS M+1194.1

工程B:

製造例28C、工程Bの手順および1.08 g(5.59 mmol)の工程Aで得られた物質によって、約1.48 g(100%)の生成物を製造した。MS M+1266.1

工程C:

製造例28C、工程Cの手順および1.48 g(5.59 mmol)の工程Bで得られた物質によって、約1.55 g(100%)の生成物を製造した。MS M+1278.1

工程D:

30

40

50

製造例 28C、工程Dの手順および1.55 g (5.59 mmol) の工程Cで得られた物質によって、約1.33 gの生成物を製造した。MS M+1192.1

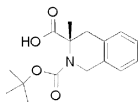
工程E:

製造例 28C、工程Eの手順および1.33 g (5.84 mmol) の工程Dで得られた物質によって、約1.70 g (100%) の最終化合物を製造した。MS M+1292.2

【0299】

製造例 11C

【化201】



10

工程A:

製造例 28C、工程Aの手順および2.0 g (11.16 mmol) の α -メチル-D-フェニルアラニンによって、約2.15 gのエステルを製造した。MS M+1194.1

工程B:

製造例 28C、工程Bの手順および2.15 g (11.16 mmol) の工程Aで得られた物質 20
によって、約1.46 g (49%) の生成物を製造した。MS M+1266.1

工程C:

製造例 28C、工程Cの手順および1.46 g (5.503 mmol) の工程Bで得られた物質
によって、約0.74 g (48%) の生成物を製造した。MS M+1278.1

工程D:

製造例 28C、工程Dの手順および0.74 g (2.67 mmol) の工程Cで得られた物質
によって、約0.54 g (89%) の生成物を製造した。MS M+1192.1

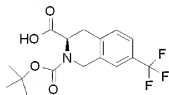
工程E:

製造例 28C、工程Eの手順および0.54 g (2.37 mmol) の工程Dで得られた物質
によって、約0.54 g (78%) の最終化合物を製造した。MS M+1292.2 30

【0300】

製造例 12C

【化202】



40

工程A:

製造例 28C、工程Aの手順および0.65 g (1.95 mmol) のN-Boc-4-トリフル
ロメチル-D-フェニルアラニンによって、約0.48 gのエステルを製造した。M
S M+1248.0

工程B:

製造例 28C、工程Bの手順および0.48 g (1.95 mmol) の工程Aで得られた物質
によって、約0.60 g (96%) の生成物を製造した。MS M+1320.1

工程C:

製造例 28C、工程Cの手順および0.6 g (1.879 mmol) の工程Bで得られた物質
によって、約0.37 g (59%) の生成物を製造した。MS M+1332.1 50

工程D:

製造例28C、工程Dの手順および0.37 g (1.117 mmol) の工程Cで得られた物質によって、約0.11 g (35%) の生成物を製造した。MS M+1246.1

工程E:

製造例28C、工程Eの手順および1.11 g (0.391 mmol) の工程Dで得られた物質によって、約0.234 g (>100%) の最終化合物を製造した。MSM-1344.1

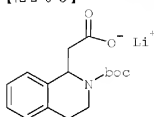
【0301】

製造例13C

リチウム；(2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-酢酸塩

10

【化203】



工程1: (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-酢酸メチルエステル

20

200 mL メタノール中の、100.4 g (52 mmol) のBoc-テトラヒドロイソキノリン-1-酢酸 (100.4 g, 52.0 mmol) の溶液に、メタノール中の2.3 M HCl 140 mL を加えた。この混合物を一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮して約109.5 g (100%) の標題の化合物を得た。EIS-MS:

206 (M+1)。

【0302】

工程2: 1-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-

30

カルボン酸tert-ブチルエステル

250 mL 乾燥THF中の、0℃の、工程1で得られた物質 (50.5 g, 240.0 mmol) の溶液に、50 mL 中のジ-tert-ブチル二炭酸塩 (59.3 g, 270.0 mmol) を滴加した。約45分間攪拌した後、この混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮した。残留物のクロマトグラフィーにより、標題の化合物の両エナンチオマーを得た。

EIS-MS: 306 (M+1)。

【0303】

工程3:

220 mL のジオキサン中の、工程2で得られた物質 (10.2 g, 33.4 mmol) の溶液に、110 mL の水の中の水酸化リチウム一水和物 (1.67 g, 39.8 mmol) の溶液を何回かに分けて加え、温度を30℃以下に維持した。この混合物を約16時間攪拌し、減圧下で濃縮して約11.2 g の最終化合物を得た。

40

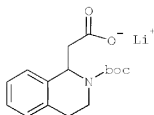
EIS-MS: 292 (M+1)。

【0304】

製造例14C

リチウム；(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-酢酸塩

【化204】



工程 1: (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) -酢酸メチルエステル

製造例 13 C、工程 2 で得られた物質 (9.98 g, 32.7 mmol) を 500 mL の冷 4 M HCl / ジオキサンと混合し、室温で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解した後、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機部分を乾燥 (Na₂SO₄) した後、減圧下で濃縮して約 6.9 g (100%) の標題の化合物を得た。EIS-MS: 206 (M+1)。

【0305】

工程 2: (2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) -酢酸メチルエステル

175 mL のジクロロエタン中の、工程 1 で得られた物質 (6.71 g, 32.0 mmol) の溶液に、3.7% の水性ホルムアルデヒド (22.6 mL, 300 mmol) を加えた。約 10 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (31.2 g, 147.0 mmol) を、温度を室温に保つように冷却しながら 2~3 g ずつ加えた。この混合物を約 16 時間攪拌し、DCM および水を加えた。この混合物を、5 N 水酸化ナトリウムを用いて pH 9~10 に調節した。有機層を分離し、ブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮した。残留物のクロマトグラフィー (シリカゲル、5% (2 N アンモニア (メクノール中)) / DCM) により、約 6.9 g (96%) の標題の化合物を得た。EIS-MS: 220 (M+1)。

【0306】

工程 3:

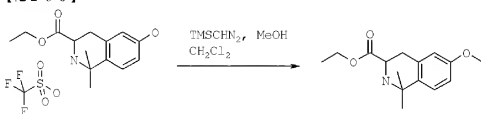
120 mL ジオキサン中の、工程 2 で得られた物質 (4.45 g, 18.9 mmol) の溶液に、65 mL の水中の水酸化リチウム一水和物 (1.02 g, 22.7 mmol) を、温度を 30 °C 以下に保ちながら少しずつ加えた。約 16 時間後、この混合物を減圧下で濃縮して約 8.12 g の最終化合物を得た。EIS-MS: 206 (M+1)。

【0307】

製造例 15 C

1, 1-ジメチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

【化 205】



0 °C の、MeOH (20 mL) および CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステルトリフラート塩 (1.5 g, 3.76 mmol, 1.0 当量) の溶液に、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (2.0 M (ヘキサン中) 3.7 mL, 2.0 当量) の溶液を加えた。得られた混合物を室

温に加熱し、一晚攪拌した後、この溶液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（125 gのSiO₂直線勾配、40 mL/分、1:1 EtOAc/ヘキサン33分間）による精製により、約900 mgの最終化合物（96%）を得た。LRMS（電子スプレー）：250.2 (M+1)。

【0308】

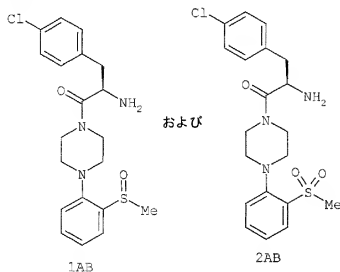
「Aドメイン」および「Bドメイン」組合せ

製造例1ABおよび2AB

1-(D-p-Cl-Ph)-4-(2-メタンスルホニルフェニル)ピペラジンおよび1-(D-p-Cl-Ph)-4-(2-メタンスルフィニルフェニル)ピペラジン

10

【化206】



20

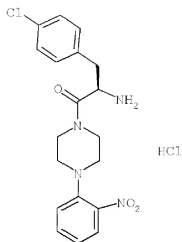
商業的に入手可能な1-(2-メチルチオフェニル)ピペラジンを、カップリング製造例1に記載した方法と同様にBoc-p-Cl-D-Ph-OHとカップリングさせた。約78℃に冷却した、5 mLのCH₂Cl₂中のカップリングさせた生成物（100 mg, 0.204 mmol）の溶液に、m-クロロ過安息香酸（49 mg, 0.204 mmol）を加えた。約30分間攪拌した後、この反応物を1M Na₂S₂O₃でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10 gのSiO₂、直線勾配0~10%メタノール/CH₂Cl₂、30 mL/分で30分間）による精製により、約46 mg（0.090 mmol, 43%）のスルホキシドおよび60 mg（0.115 mmol, 56%）のスルホンを得た。これらをそれぞれ、カップリング製造例1に記載した方法と同様に別個に脱保護した。

40

【0309】

製造例3AB

【化207】



10

1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン (3.13 g, 15.1 mmol)、Boc-D-4-クロロフェニルアラニン (4.52 g, 15.1 mmol)、EDC (3.19 g, 16.6 mmol)、HOBT (2.21 g, 16.7 mmol) およびDIEA (2.63 ml, 15.1 mmol) をTHFに加えた。窒素下で、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1M HClで洗浄し、NaHCO₃ およびブラインで希釈した後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去して残留物を得、これを正相でクロマトグラフィーに付し (酢酸エチル/ヘキサン1:1) 約6.8 gのBoc-保護された化合物を得た。

20

【0310】

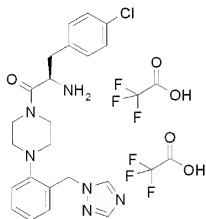
Boc-保護された化合物 (6.88 g, 14.1 mmol) を4M HCl/ジオキサン (230 ml) に溶解し、得られた混合物を室温で約1時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して約5.1 gの最終化合物を得た。

【0311】

製造例4AB

【化208】

30



40

160 mLのDCM中の、製造例54Aで得られたピペラジン (6.99 g, 28.76 mmol)、N-Boc-D-Cl-Phe (8.624 g, 28.76 mmol)、HATU (10.94 g, 28.76 mmol) およびDIEA (25.05 mL, 143.8 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水およびCH₂Cl₂の間に分配した。水層をCH₂Cl₂ (2×) で抽出した。集めた有機溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し

50

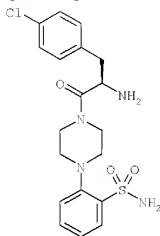
た。残留物を、EtOAc中の10%MeOHを用いてシリカゲルカラムで精製してBoc保護された生成物を得た。このBoc保護された化合物1:1TFA/CH₂Cl₂で処理した。この混合物を室温で約2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して最終化合物を得た(13.9g, 74%)。MS M+1425.2。

【0312】

製造例5AB

1-(D-p-Cl-Phe)-4-1-[(2-アミノスルホニル) フェニル] ピペラジン

【化209】



10

20

カップリング製造例1、工程1および4と同様に、製造例19Aで得た1-[(2-アミノスルホニル) フェニル] ピペラジンをBoc-p-Cl-D-Phe-OHとカップリングさせた後、脱保護しHCl塩を形成した。

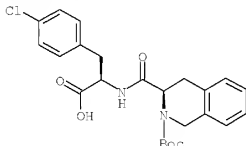
【0313】

「Bドメイン」および「Cドメイン」組合せ

製造例1BC

N-Boc-D-Tic-D-p-Cl-Phe-OH

【化210】



40

工程1：

H-D-p-Cl-Phe-OMeのHCl塩(35.8g, 129mmol)を水(200mL)に溶解した。酢酸エチル(200mL)を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。この混合物を約5分間攪拌した後、有機層を分離し、水(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。混合物を減圧下で濃縮して白色の固体(32.2g)を得た。次いでこの固体を塩化メチレン(200mL)、D-Boc-Tic(35.8g, 129mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(75mg)に溶解した。この混合物を0℃に冷却し、EDC(24.7g, 129mmol)を2回に分けて加えた。約20分間攪拌した後、水浴を取り外し、この溶液を室温に加温した。この溶液を約4時間攪拌し

50

た後、水（４００ｍＬ）で希釈した。有機層を水で洗浄し（３×）、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して透明な油状物（７０ｇ）を得た。カラムクロマトグラフィー（３５％酢酸エチル／ヘプタン）により、約５５．６ｇの中間体Boc-L-Tic-D-p-Cl-Phe-OMe（８５％）を得た。

¹NMR（DMSO）（２種類の回転異性体が観察された） δ 8.26（d, 1H）, 8.19（d, 0.5H）, 7.24（d, 2H）, 7.00-7.19（m, 8H）, 4.68（m, 0.5H）, 4.20-4.60（m, 4.5H）, 3.58（s, 3H）, 3.51（s, 1.5H）, 2.77-3.10（m, 6H）, 1.42（s, 3H）, 1.21（s, 9H）。MS（ES）473.0（M⁺）, 471.1（M⁻）。

【0314】

10

工程 2：

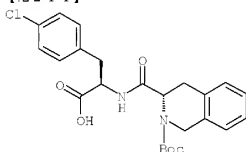
工程 1 の化合物（５４．３ｇ，１１４mmol）をメタノール（１７０ｍＬ）に溶解した。この溶液を氷浴を用いて 0℃ に冷却し、１N NaOH（２９０ｍＬ）を滴加した。約 20 分間十分に攪拌した後、この混合物を約 250℃ に加温した。この溶液を減圧下で濃縮して黄色の油状物を得た。この油状物を水（２００ｍＬ）に溶解し、pH 約 1 に調節する。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機物を濃縮して約 46.3 g の最終化合物を得た。

¹NMR（DMSO）（２種類の回転異性体が観察される） δ 7.98（d, 1H）, 7.82（d, 0.5H）, 6.90-7.41（m, 16H）, 4.20-4.70（m, 8.5H）, 2.60-3.20（m, 8.5H）, 1.32-1.41（m, 19H）。MS（E⁺）459.1m/z（M⁺）, 457.1（M⁻）。

【0315】

製造例 2BC

【化 211】



30

上記化合物は、N-Boc-L-Tic-OHを用いて、製造例 1BC に記載したように製造した。

¹NMR（DMSO）（２種類の回転異性体が観察される） δ 7.98（d, 1H）, 7.72（d, 0.5H）, 6.90-7.41（m, 16H）, 4.0-4.70（m, 8.5H）, 2.60-3.20（m, 8.5H）, 1.32-1.41（m, 19H）。MS（ES⁺）459.1m/z（M⁺）, 457.1（M⁻）。

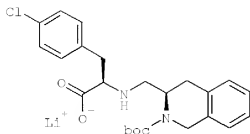
【0316】

40

製造例 3BC

リチウム； 2- [（2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル）-アミノ]-3-（4-クロロフェニル）-プロピオン酸塩

【化 212】



工程A：3-[(2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチルアミ
ノ)-メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエ
ステル

850mlの乾燥MeOH中の、4-Cl-D-Phe-OMe (6.27g, 25.1mmol) および酢酸ナトリウム (8.23g, 100.0mmol) の0℃の溶液に、50ml MeOH中の製造例6Cで得たアルデヒド (9.8g, 37.6mmol) を加えた。この混合物を約15分間撹拌した後、シアノホウ水素化ナトリウム (2.37g, 37.6mmol) を加えた。冷却浴を取り外し、反応物を室温にて16時間撹拌した。この混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を水および1mLの1M HClに溶解した。この混合物をEtOAcで抽出し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮乾固した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 20:1ヘキサン/EtOAcで溶出) により精製して約8.62g (75%) を得た。EIS-MS 459 [M+1]。

【0317】

工程B：

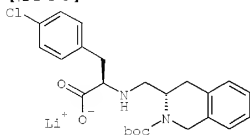
ジオキサン (15ml) 中の、工程Aで得られた物質 (1.11g, 2.42mmol) の12℃の溶液に、水 (7.5mL) 中の水酸化リチウム (0.10g, 2.42mmol) の溶液を加えた。この混合物を約16時間撹拌した後、濃縮乾固して約1.08g (100%) の最終化合物を得た。EIS-MS 445 [M+1]。

【0318】

製造例4BC

リチウム 2-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸塩

【化213】



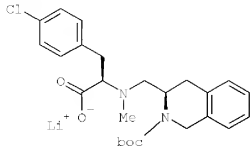
上記の化合物は、製造例5Cで得られたアルデヒドを用いたこと以外は、上記製造例3BCと同様に製造した。

【0319】

製造例5BC

リチウム 2-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-メチル-アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸塩の製造

【化214】



10

工程A：

無水メタノール中の、製造例3BC、工程Aで得た3-〔2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチルアミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.60 g, 1.31 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (0.54 g, 6.54 mmol) を加えた。水酢酸3~4滴を用いてこの溶液のpHを5~6にした。水性ホルムアルデヒド (37重量%, 0.49 mL) を加えた。この溶液を窒素雰囲気下に置き、0℃に冷却した。約15分後、シアノホウ水素化ナトリウム (0.25 g, 3.92 mmol) を加え、反応物を無水メタノール (5 mL) でリンスした。この混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧で濃縮し、水性炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルに再溶解した。相を分離した後、水相を酢酸エチルで抽出し (2×)、有機物をすべて合わせ、乾燥 (マグネシウム硫酸塩) し、濾過し、濃縮して、くすんだ白色の油状物 (0.64 g) を得た。クロマトグラフィー (0~20%酢酸エチル (ヘキサン中)) により約0.6 gのメチル化された生成物を、透明な油状物として得た (97%)。MS (m/z, ES+) : 473.2.

【0320】

工程B：

蒸留水 (4 mL) 中の、LiOH・H₂O (0.05 g, 1.27 mmol) の溶液を、1、4-ジオキサン (8 mL) 中の工程Aで得られた物質の溶液に加え、この反応物を氷水浴中で少し冷却した。この混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。さらに、1.5当量のLiOH・H₂O (0.08 g) を水溶液 (4 mL) として加え、この混合物を週末の間、室温で攪拌した。この混合物を濃縮した後、THFと混合し、濃縮して (3×) この物質を乾燥させやすくした。得られた泡状物を真空オーブンで室温で一晩乾燥して約0.67 gの最終化合物を白色の泡状物として得た (114%)。MS (m/z, ES+) : 459.2.

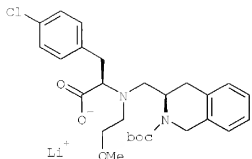
【0321】

製造例6BC

リチウム2-〔(2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメチル)-(2-メトキシエチル)-アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸塩

【化215】

40



10

工程A：

アセトニトリル中の、製造例3BC、工程Cで得られたメトキシアセトアルデヒド（0.15 g m, 2.03 mmol）、3-[[2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチルアミノ]-メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（0.31 g m, 0.68 mmol）の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.72 g m, 3.38 mmol）を加えた。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した後、さらにアセトニトリルに溶解したアセトアルデヒド（0.25 g m）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.21 g m）を加え、この混合物を約8.5時間攪拌した。この混合物を室温で5 N NaOH（5 mL）によりクエンチした。水相を有機物から分離し、酢酸エチル（4×）で抽出した。集めた有機物をブライン溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル（ヘキサン中）のグラジエント、0~12%）により、約0.23 gの3-[[2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチル]-（2-メトキシエチル）-アミノ]-メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄色の油状物として得た。（70%）。MS（m/z, ES+）：517.2.

【0322】

工程B：

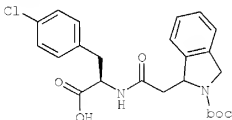
1、4-ジオキサンの工程Aで得られた物質の溶液に、蒸留水（2 mL）中の水酸化リチウム-水和物（0.05 g m, 1.11 mmol）の溶液を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮して白色の残留物を得た。THFを加え、濃縮（3×）して、カルボン酸リチウムを泡状物として得た。この泡状物を真空中で一晩乾燥して約0.25 gの粗製の固体を得た（109%）。MS（m/z, ES+）：503.3.

【0323】

製造例7BC

1-[[1-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化216】



40

工程A：

DCM（250 mL）中の、4-Cl-D-Phe-OMe塩酸塩（40.4 g, 161.5 mmol）の懸濁液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（250 mL）を加え、この混合物を室温で約1時間攪拌した。有機部分を分離し、水性部分をDCMで抽出した（2×）。集めた有機相を乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮乾固した。DCM（400 mL）中、0℃にて

50

、フリーのアミンに、製造例 2 C で得た 1-カルボキシメチル-1, 3-ジヒドロイン
 ドール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (異性体 2, 44.8 g, 161.5 mmol)
)、EDC (31.0 g, 161.5 mmol) および 4-DMAP (2.0 g, 16.1 mmol)
) を加えた。この混合物を 0℃ に約 30 分間攪拌し、冷却浴を取り外し、この混合物をさ
 らに室温で 5 時間攪拌した。次いで、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200
 mL) および 10% 硫酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮乾固して約 76.4 g (100%) のエステルを得た。EIS-MS
 471 [M-1]。

【0324】

工程 B:

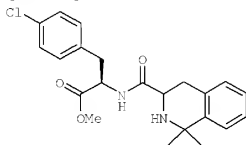
MeOH (760 mL) 中の、工程 A で得たエステル (76.4 g, 161.5 mmol) に 1
 N NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol) を加え、この混合物を 50℃ に 4 時間加熱
 した後、室温でさらに 16 時間攪拌した。蒸発乾固した後、得られた残留物を 500 mL
 の水に溶解し、ジエチルエーテル (2×) で洗浄した。水性部分を 10% 硫酸水素ナトリ
 ウム水溶液で pH 2 に酸性化し、EtOAc で抽出した (4×200 mL)。集めた有機
 抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮乾固した。得られた固体を懸濁し (ヘキサン中)、
 濾過し、乾燥して約 67.7 g (91%) の最終化合物を得た。EIS-MS 457 [M
 -1]。

【0325】

製造例 8 BC

3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒ
 ドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル

【化 217】



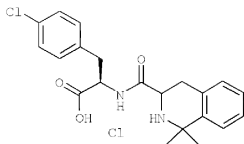
DCM/DMF (1:1) 中の、1,1-ジメチル *Tic* (240 mg, 1.17 mmol)、
 4-Cl-D-Phe-OMe (322 mg, 1.28 mmol)、HOBT (197 mg,
 1.46 mmol)、および DIPEA (0.81 mL, 4.46 mmol) の溶液に、EDC (2
 80 mg, 1.46 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、こ
 の混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブライン
 で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィー (
 35 g の SiO_2 、直線勾配、40 mL/分 10~50% EtOAc/ヘキサンで 25 分
 間、および 50% EtOAc/ヘキサンで 7 分間) により、ジアステレオマーを精製し、
 分離して最終化合物を得た。LRMS (ESI+): 401.1 (M+H)。

【0326】

製造例 9 BC

3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒ
 ドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

【化 218】

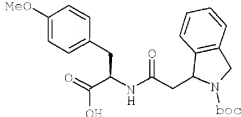


THF/H₂Oの1:1混合物(50 mL)中の製造例8BCで得た化合物(5.95 g, 14.88 mmol)に、水酸化リチウム水和物(0.75 g, 17.87 mmol)を加えた。この混合物を室温で約18時間攪拌した。次いで、この混合物を濃縮乾固した。得られた残留物を水(50 mL)に溶解し、1 N HCl(25 mL)で酸性にし、Et₂O(100 mL)で洗浄した。水層を蒸発乾燥して約6.18 gの最終化合物(98%)を得た。LRMS (ESI⁺): 387 [M+1] .

【0327】

製造例10BC

1-{[1-カルボキシ-2-(4-メトキシフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル}-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル
【化219】



工程1:

THF(45 mL)に溶解した、p-メトキシ-D-Phe-OMe(1.72 g, 8.23 mmol)および1-カルボキシメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.51 g, 9.05 mmol)の溶液に、HOBT(1.22 g, 9.05 mmol)、EDC(1.73 g, 9.05 mmol)およびDIPEA(1.6 mL, 9.05 mmol)を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した後、濃縮した。この混合物を1 M HCl、希NaHCO₃およびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。この混合物を、3% 2 M NH₃(MeOH中)/CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、約2.58 gを白色の固体として得た。Mass M⁺ 469

【0328】

工程2:

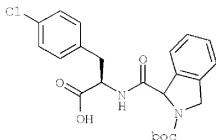
工程1で得られた白色の固体(2.58 g, 5.5 mmol)をジオキサン(37 mL)に溶解し、水(19 mL)に溶解した水酸化リチウム水和物(0.35 g, 8.3 mmol)を加えた。この混合物を室温で約2.5時間攪拌した後、濃縮した。酢酸エチルを加え、この混合物を1 M HClで処理した後、これをブラインで洗浄し、濃縮して約2.56 gの最終の遊離酸を得た。LRMS (ESI⁺): 455 (M+1)

【0329】

製造例11BC

1-[1-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化220】



工程 1 :

約 2.0 g (7.60 mmol) の (R, S) -Boc-1, 3-ジヒドロ-2-ヒソインドールカルボン酸を 100 ml の THF に溶解し、約 2.28 g (9.12 mmol) の 4-Cl-D-phenyl-メチルエステル HCl、1.25 g (9.12 mmol) の HOBT、1.75 g (9.12 mmol) の EDC、および 1.6 ml (9.12 mmol) の DIEA を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固して、1M HCl、希 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。この物質を、酢酸エチル/ヘキサン 1:2 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに付し、約 1.05 g の異性体 1 および約 0.82 g の異性体 2 および異性体 1 および 2 の混合物約 1.61 g を得た。Mass MH⁺ 459

【0330】

工程 2 :

約 0.82 g (1.79 mmol) の工程 1 で得た異性体を 11 mL のジオキサンに溶解し、0.11 g (2.68 mol) の H₂O 5.5 mL 中の LiOH-水和物を加えた。この混合物を室温にて約 4 時間攪拌した後、濃縮乾固した。酢酸エチルを加え、この溶液を 1M HCl およびブラインで洗浄した後、濃縮乾固して約 0.75 g の遊離酸を得た。Mass : 445 (MH⁺)。

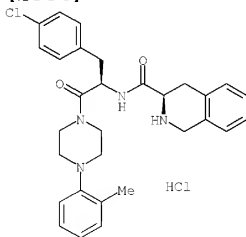
【実施例】

【0331】

カップリング手順 1

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phen)-4-(2-メチルフェニル)-ピペラジン HCl

【化 221】



工程 1 :

CH₂Cl₂ (4 mL)、および DMF (1 mL) 中の、N-Boc-4-Cl-D-Phen (200 mg, 0.67 mmol, 1.0 当量)、1-(2-メチルフェニル)ピペラジン (50

140 mg, 0.79 mmol, 1.2 当量)、HOBT (113 mg, 0.84 mmol, 1.25 当量)、DIPEA (290 μ L, 1.66 mmol, 2.5 当量) の溶液に、EDC (160 mg, 0.84 mmol, 1.25 当量) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.05 M ホスフェートバッファー (pH 7、2 \times) およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 g の SiO₂、直線勾配 0~10% メタノール/CH₂Cl₂、30 mL/分で 15 分間) による精製により約 293 mg (96%) の 1-(N-Boc-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メチルフェニル) ピペラジンを得た。LRMS (ESI⁺): 458.2 (M+H)。

【0332】

10

工程 2:

CH₂Cl₂ (2 mL) および DMS (0.5 mL) 中の、1-(N-Boc-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メチルフェニル) ピペラジン (293 mg, 0.64 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。約 1 時間攪拌した後、この溶液をヘプタン (3 \times) から共沸させた。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。この水溶液を CH₂Cl₂ (2 \times) で抽出した。集めた有機溶液を Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して約 200 mg (87%) の 1-(4-Cl-D-Phe)-4-(2-メチルフェニル) ピペラジンを得た。

【0333】

工程 3:

20

CH₂Cl₂ (2 mL) および DMF (0.5 mL) 中の、1-(4-Cl-D-Phe)-4-(2-メチルフェニル) ピペラジン (60 mg, 0.17 mmol, 1.0 当量)、N-Boc-D-TIC (56 mg, 0.20 mmol, 1.2 当量)、HOBT (28 mg, 0.21 mmol, 1.25 当量)、DIPEA (73 μ L, 0.42 mmol, 2.5 当量) の溶液に、EDC (40 mg, 0.21 mmol, 1.25 当量) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 M NaHSO₄ およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 g の SiO₂、直線勾配 0~100% EtOAc/CH₂Cl₂、30 mL/分で 30 分間) による精製により、約 81 mg (0.13 mmol, 77%) の 1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メチルフェニル) ピペラジンを得た。LRMS (ESI⁺): 617.2 (M+H)。

【0334】

工程 4:

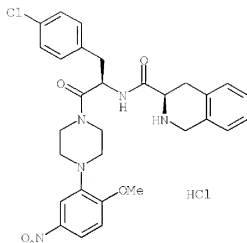
CH₂Cl₂ (2 mL)、および DMS (0.5 mL) 中の、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メチルフェニル) ピペラジン (81 mg, 0.13 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。約 1 時間攪拌した後、この溶液をヘプタンとともに共沸させた (3 \times)。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を CH₂Cl₂ (2 \times) で抽出した。集めた有機溶液を Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を 5% メタノール/Et₂O に溶解し、1 M HCl (Et₂O 中) で沈殿させた。この沈殿を Et₂O (2 \times) で洗浄して約 64 mg (0.12 mmol, 92%) の標題の化合物を得た。HRMS (ESI⁺) C₂₆H₂₄ClN₄O₂ に関する計算値: 517.2370。実測値: 517.2383 (M+H)。

【0335】

カップリング手順 2

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル) ピペラジン, HCl

【化 2.2.2】



10

工程 1:

CH_2Cl_2 (8 mL) および DMF (2 mL) 中の、N-Boc-D-TIC-4-Cl-D- Phe-OH (348 mg, 0.76 mmol, 1.2 当量)、1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジン (150 mg, 0.63 mmol, 1.0 当量)、HOAT (108 mg, 0.79 mmol, 1.25 当量)、2,6-ルチジン (0.37 mL, 3.18 mmol, 5.0 当量) の溶液に、HATU (300 mg, 0.79 mmol, 1.25 当量) を加えた。室温で一晩攪拌した後、この溶液を酢酸エチルで希釈し、1M HCl (2×)、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 g の SiO_2 、直線勾配 0~5% メタノール/ CH_2Cl_2 、30 mL/分で 20 分間) による精製により、約 392 mg (0.58 mmol, 91%) の 1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジンを得た。LRMS (ESI+) : 678.5 (M+H)。

【0336】

工程 2:

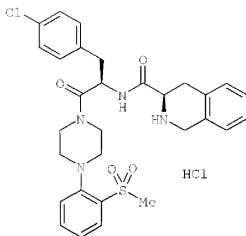
CH_2Cl_2 (2 mL) および DMS (0.2 mL) 中の、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジン (53 mg, 0.078 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。約 2 時間攪拌した後、この溶液をヘプタンとともに共沸させた (2×)。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。この水溶液を CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。集めた有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 g の SiO_2 、直線勾配 0~10% メタノール/ CH_2Cl_2 、30 mL/分で 30 分間) による精製により、D-TIC-4-Cl-D-Phe-4-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジンを得た。この固体を CH_2Cl_2 に溶解し、1M の HCl (Et_2O 中) で沈殿させた。この溶液を濃縮して約 40 mg (0.065 mmol, 84%) の標題の化合物を得た。HRMS (ESI+) $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_2$ に関する計算値: 578.2170。実測値: 578.2157 (M+H)。

【0337】

カップリング手順 3

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メタンシルホニルフェニル)ピペラジン, HCl

【化 2.23】



10

工程 1.

CH₂Cl₂ (5 mL) および DMF (2 mL) 中の、1-(D-p-Cl-Phe)-4-(2-メタンスルフィニルフェニル)-ピペラジン (製造例 1AB) (168 mg, 0.39 mmol, 1.0 当量)、N-Boc-D-TIC (132 mg, 0.47 mmol, 1.2 当量)、HOBT (69 mg, 0.49 mmol, 1.25 当量)、DIPEA (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.5 当量) の溶液に、EDC (95 mg, 0.49 mmol, 1.25 当量) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g の SiO₂、40 mL/分、直線勾配、40-60% EtOAc/ヘキサンで 15 分間、60% EtOAc/ヘキサンで 18 分間) による精製により、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メタンスルホニルフェニル) ピペラジン (256 mg, 0.39 mmol, 96%) を得た。LRMS (ESI+): 681.2 (M+H)。

【0338】

工程 2

CH₂Cl₂ (2 mL) および DMS (0.25 mL) 中の、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メタンスルホニルフェニル) ピペラジン (240 mg, 0.35 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。約 2 時間攪拌した後、この溶液をヘプタンとともに共沸させた (3×)。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層を CH₂Cl₂ (2×) で抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物を 5% MeOH/Et₂O に溶解し、1M の HCl (Et₂O 中) で沈殿させた。沈殿物を Et₂O (2×) で洗浄し、標題の化合物の塩化物塩 (191 mg, 0.31 mmol, 88%) を得た。HRMS (ESI+) C₃₀H₃₄ClSN₄O₄ に関する計算値: 581.1989。実測値: 581.1995。

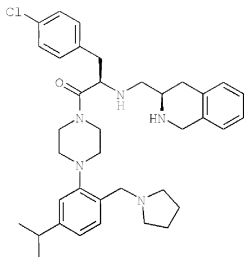
【0339】

カップリング手順 4

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-1-(5-イソプロピル-2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン, 3 HCl

【化 224】

40



10

工程 1 :

1-**Boc**-4-(5-イソプロピル-2-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-
 ビベラジン (162 mg, 0.42 mmol, 1.0 当量) を TFA で脱保護し、SCX イオン
 交換クロマトグラフィーを用いて遊離塩基を得た。CH₂Cl₂ (4 mL) および DMF (20
 4 mL) 中の、脱保護したビベラジン、製造例 3 B C で得た B C ドメイン (245 mg,
 0.54 mmol, 1.3 当量)、HOBT (68 mg, 0.50 mmol, 1.2 当量)、Et-3
 N (140 μL, 1.0 mmol, 2.4 当量) の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)
)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (96 mg, 0.5 mmol, 1.2 当量) を加えた。こ
 の溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水
 素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。
 フラッシュクロマトグラフィー (メタノール/CH₂Cl₂ 中の 35 g の SiO₂、直線
 勾配 0~10% 2M NH₃、35 mL/分で 30 分間) による精製により約 250 mg (30
 0.35 mmol, 84%) の 2-**Boc**-3-(1-(4-クロロベンジル)-2-[4-
 (5-イソプロピル-2-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ビベラジン-1
 -イル]-2-オキソ-エチルアミノ}-メチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノ
 リンを得た。LRMS (ESI⁺) : 714.2 (M+H)。

【0340】

工程 2 :

CH₂Cl₂ (2 mL) および DMS (0.2 mL) 中の、工程 1 で得られた化合物 (24
 0 mg, 0.035 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。約 2 時間攪拌した後、
 この溶液をヘプタンとともに共沸させた (2 ×)。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、飽和炭
 酸水素ナトリウムで洗浄した。この水溶液を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。集めた有機
 溶液を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g
 の SiO₂、直線勾配 0~10% 2M NH₃ (メタノール中) /CH₂Cl₂、35 mL/
 分で 30 分間) による精製により標題の化合物を得た。この固体を CH₂Cl₂ に溶解し、
 1M の HCl (Et₂O 中) で沈殿させた。この溶液を濃縮して約 235 mg (0.32
 5 mmol, 93%) の標題の化合物を得た。HRMS (ESI⁺) C₃₇H₄₄ClN₃O に関
 する計算値 : 614.3626。実測値 : 614.3627 (M+H)。

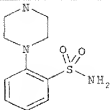
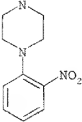
【0341】

カップリング手順 5

N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピロリジン-1-
 イルメチル-フェニル)-ビベラジン-1-イル]-エチル}-2-(2-メチル-2,
 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド, 2 HCl

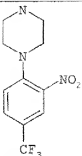
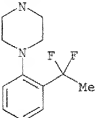
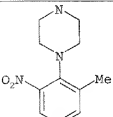
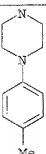
【化 225】

50

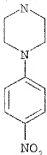
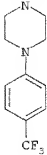
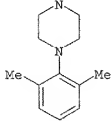
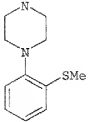
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
1		1	5 8 2 . 2 (M+H)
2		1	5 4 8 . 2 (M+H)

10

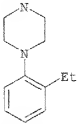
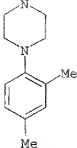
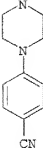
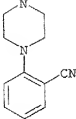
【表 5】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
3		1	616.2 (M+H)
4		2	567.2 (M+H)
5		2	562.2 (M+H)
6		1	517.2 (M+H)

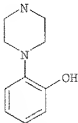
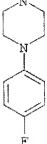
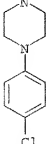
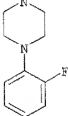
【表6】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
7		1	548.2 (M+H)
8		1	571.2 (M+H)
9		1	531.3 (M+H)
10		1	549.2 (M+H)

【表7】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
1 1		2	5 3 1.5 (M+H)
1 2		1	5 3 1.3 (M+H)
1 3		1	5 2 8.2 (M+H)
1 4		2	5 2 8.0 (M+H)

【表 8】

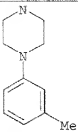
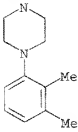
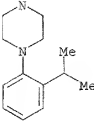
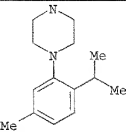
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
15		2	519.2 (M+H)
16		2	521.2 (M+H)
17		2	537.2 (M+H)
18		2	521.2 (M+H)

10

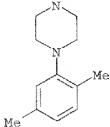
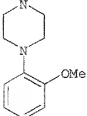
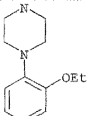
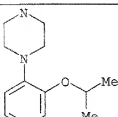
20

30

【表9】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
19		2	517.2 (M+H)
20		2	531.3 (M+H)
21		2	545.3 (M+H)
22		2	559.0 (M+H)

【表10】

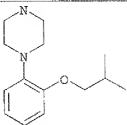
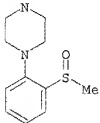
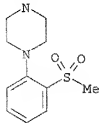
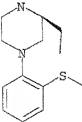
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
2 3		1	5 3 1.3 (M+H)
2 4		1	5 3 3.2 (M+H)
2 5		1	5 4 7.2 (M+H)
2 6		2	5 6 1.3 (M+H)

10

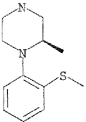
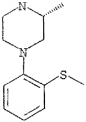
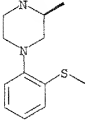
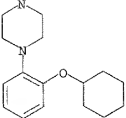
20

30

【表 11】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
27		2	575.3 (M+H)
28		3	565.2 (M+H)
29		3	581.2 (M+H)
30		2	577.1 (M+1)

【表12】

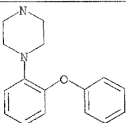
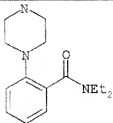
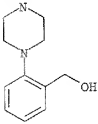
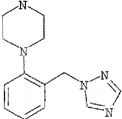
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
3 1		2	5 6 3 . 2 (M+1)
3 2		2	5 6 3 . 3 (M+1)
3 3		2	5 6 3 . 3 (M+1)
3 4		2	6 0 1 . 3 (M+1)

10

20

30

【表 1 3】

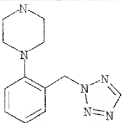
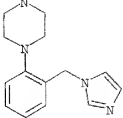
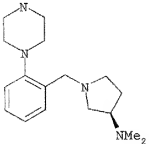
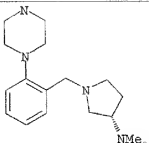
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
3 5		2	5 9 5.2 (M+1)
3 6		2	6 0 2.2 (M+1)
3 7		2	5 3 3.2 (M+1)
3 8		2	5 8 4.3 (M+1)

10

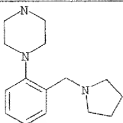
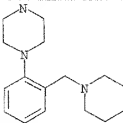
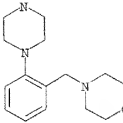
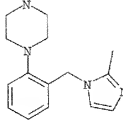
20

30

【表 1 4】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
39		2	585.2 (M+1)
40		2	583.3 (M+1)
41		2	629.3 (M+1)
42		2	629.3 (M+1)

【表15】

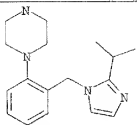
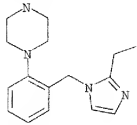
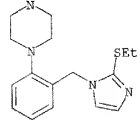
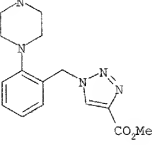
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
4 3		2	5 8 6 . 1 (M+1)
4 4		2	6 0 0 . 0 (M+1)
4 5		2	6 0 2 . 0 (M+1)
4 6		2	5 9 7 . 3 (M+1)

10

20

30

【表 16】

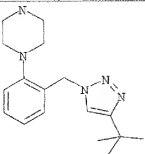
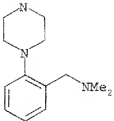
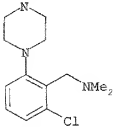
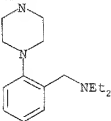
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
47		2	6 2 5.3 (M+1)
48		2	6 1 1.3 (M+1)
49		2	6 4 3.3 (M+1)
50		2	6 4 2.0 (M+1)

10

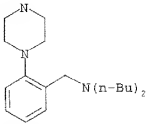
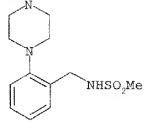
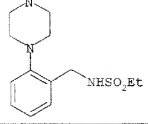
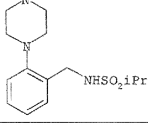
20

30

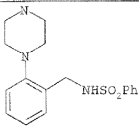
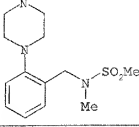
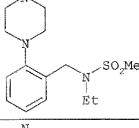
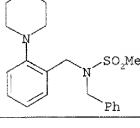
【表17】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
5 1		2	6 4 0.0 (M+1)
5 2		2	5 6 0.2 (M+1)
5 3		2	5 9 4.0 (M+1)
5 4		2	5 8 8.0 (M+1)

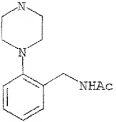
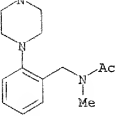
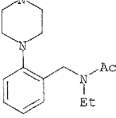
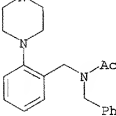
【表 18】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
5 5		2	6 1 6.0 (M+1)
5 6		2	6 1 0.0 (M+1)
5 7		2	6 2 4.0 (M+1)
5 8		2	6 3 8.0 (M+1)

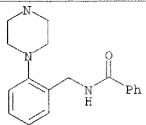
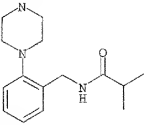
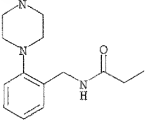
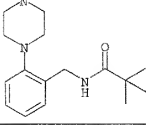
【表 19】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
59		2	672.0 (M+1)
60		2	624.0 (M+1)
61		2	638.0 (M+1)
62		2	700.0 (M+1)

【表20】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
6 3		2	5 7 5.0 (M+1)
6 4		2	5 8 8.0 (M+1)
6 5		2	6 0 2.0 (M+1)
6 6		2	6 6 4.0 (M+1)

【表 2 1】

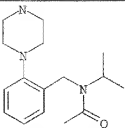
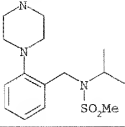
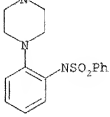
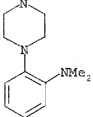
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
6 7		4	6 3 6.0 (M+1)
6 8		4	6 0 2.0 (M+1)
6 9		4	5 8 8.0 (M+1)
7 0		4	6 1 6.0 (M+1)

10

20

30

【表 2 2】

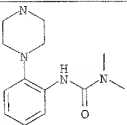
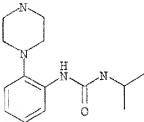
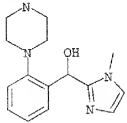
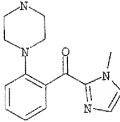
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
7 1		2	6 1 6.0 (M+ 1)
7 2		2	6 5 2.0 (M+ 1)
7 3		2	6 5 8.2 (M+ 1)
7 4		2	5 4 6.3 (M+ 1)

10

20

30

【表 2 3】

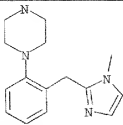
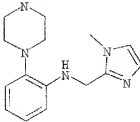
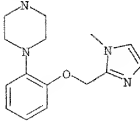
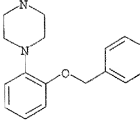
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
75		2	589.2 (M+1)
76		2	603.3 (M+1)
77		2	635.3 (M+1)
78		2	611.2 (M+1)

10

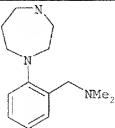
20

30

【表24】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
79		2	597.3 (M+1)
80		2	612.3 (M+1)
81		2	613.3 (M+1)
82		2	609.3 (M+1)

【表25】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI)
83		2	574.0 (M+1)

【0344】

実施例84～85

実施例84～85の化合物は、手順1～5に記載したカップリング手順と実質的に同様に、適当なAドメインペプチドから製造した。

【化227】

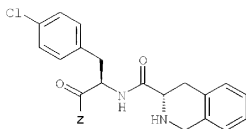
10

20

30

40

50



【表 2 6】

実施例	Z	カップリング 方法	MS
8 4		2	5 8 4. 2 (M+H)

10

20

【表 2 7】

実施例	Z	カップリング 方法	MS
8 5		2	5 8 6. 1 (M+H)

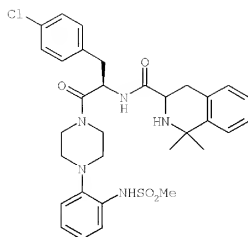
30

【 0 3 4 5】

実施例 8 6

実施例 8 6 の化合物は、手順 2 に記載したカップリング手順と実質的に同様に製造した。

【化 2 2 8】



10

MS: 624.2 (M+H)

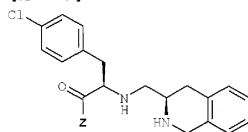
【0346】

実施例 87～100

実施例 87～100 の化合物は、手順 1～5 に記載したカップリング手順と実質的に同様に製造した。

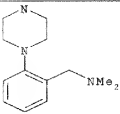
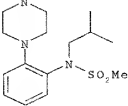
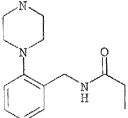
20

【化 229】



30

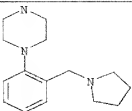
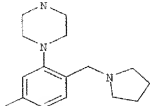
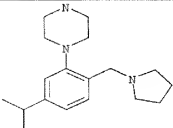
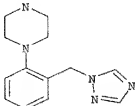
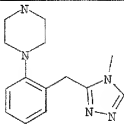
【表 28】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
8 7		4	5 4 6 . 3 (M+H)
8 8		4	6 3 8 . 3 (M+H)
8 9		4	5 7 4 . 3 (M+H)

10

20

【表 2 9】

実施例	Z	カップリング方法	MS (ESI) (実測値)
9 0		4	5 7 2.3 (M+H)
9 1		4	5 8 6.3 (M+H)
9 2		4	6 1 4.4 (M+H)
9 3		4	5 7 0.3 (M+H)
9 4		4	5 8 4.3 (M+H)

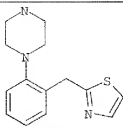
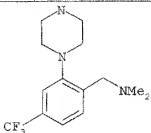
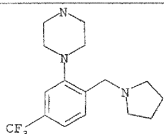
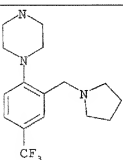
【表 3 0】

10

20

30

40

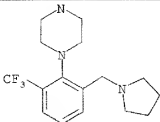
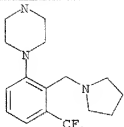
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
9 5		4	5 8 6 . 2 (M+H)
9 6		4	6 1 4 . 3 (M+H)
9 7		4	6 4 0 . 3 (M+H)
9 8		4	6 4 0 . 3 (M+H)

10

20

30

【表 3 1】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
99		4	640.3 (M+H)
100		4	640.3 (M+H)

10

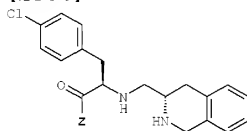
【0347】

20

実施例101～102

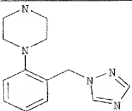
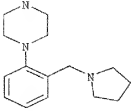
実施例101および102の化合物は、手順1～5に記載したカップリング手順と実質的に同様に製造した。

【化230】



30

【表32】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
101		4	570.1 (M+H)
102		4	572.1 (M+H)

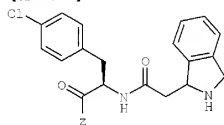
10

【0348】

実施例103～146

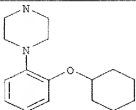
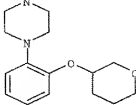
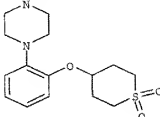
実施例103～146の化合物は、手順1～5に記載したカップリング手順と実質的に同 20
様に製造した。

【化231】



30

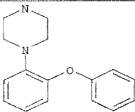
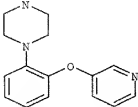
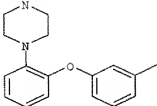
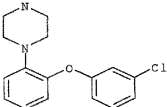
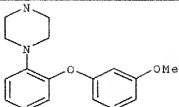
【表33】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
103		2	601.3 (M+H)
104		2	603.3 (M+H)
105		2	651.1 (M+H)

10

20

【表34】

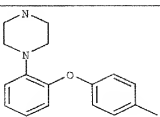
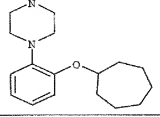
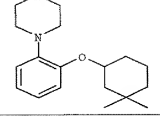
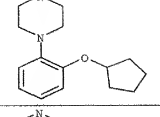
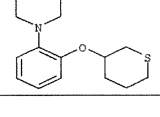
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
106		2	595.2 (M+H)
107		2	601.1 (M+H)
108		2	609.3 (M+H)
109		2	668.3 (M+H)
110		2	625.3 (M+H)

10

20

30

【表35】

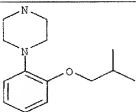
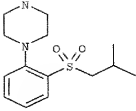
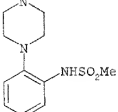
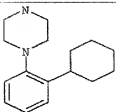
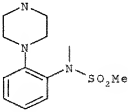
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
111		2	609.3 (M+H)
112		2	615.2 (M+H)
113		2	629.2 (M+H)
114		2	587.2 (M+H)
115		2	619.2 (M+H)

10

20

30

【表36】

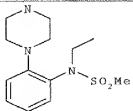
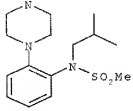
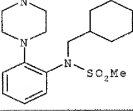
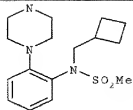
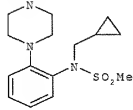
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
116		2	675.3 (M+H)
117		2	623.3 (M+H)
118		2	596.2 (M+H)
119		2	585.3 (M+H)
120		1	610.2 (M+H)

10

20

30

【表37】

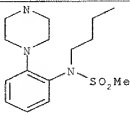
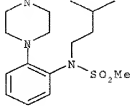
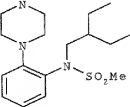
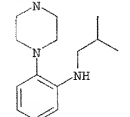
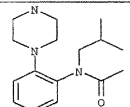
実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
1 2 1		1	6 2 4. 2 (M+H)
1 2 2		1	6 5 2. 3 (M+H)
1 2 3		1	6 9 2. 3 (M+H)
1 2 4		2	6 6 4. 3 (M+H)
1 2 5		2	6 5 0. 3 (M+H)

10

20

30

【表 3 8】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
126		2	652.3 (M+H)
127		2	666.3 (M+H)
128		2	680.3 (M+H)
129		2	574.3 (M+H)
130		2	616.3 (M+H)

10

20

30

【表39】

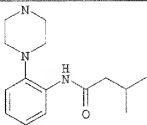
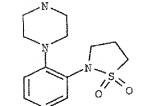
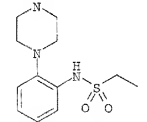
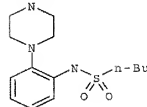
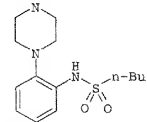
実施例	Z	カップリング方法	MS (ESI) (実測値)
131		2	632.3 (M+H)
132		2	660.3 (M+H)
133		2	674.3 (M+H)
134		2	688.4 (M+H)
135		2	588.3 (M+H)

10

20

30

【表40】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
136		2	602.3 (M+H)
137		1	622.2 (M+H)
138		2	610.0 (M+H)
139		2	638.0 (M+H)
140		2	624.2 (M+H)

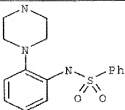
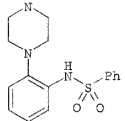
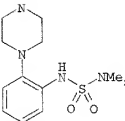
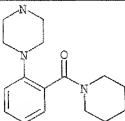
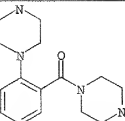
【表41】

10

20

30

40

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
1 4 1		2	6 5 8.2 (M+H)
1 4 2		2	6 7 2.0 (M+H)
1 4 3		2	6 2 5.2 (M+H)
1 4 4		2	6 1 4.2 (M+H)
1 4 5		2	6 1 5.2 (M+H)

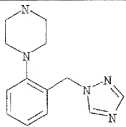
【表 4 2】

10

20

30

40

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
146		2	584.0 (M+H)

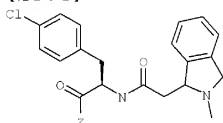
10

【0349】

実施例147～148

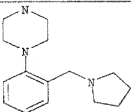
実施例147～148の化合物は、手順1～5に記載したカップリング手順と実質的に同様に製造した。

【化232】



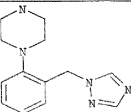
20

【表43】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
147		5	600.2 (M+H)

30

【表44】

実施例	Z	カップリング 方法	MS (ESI) (実測値)
148		5	—

40

【0350】

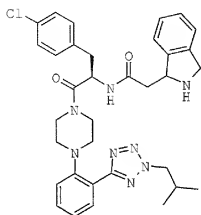
実施例149～150

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-

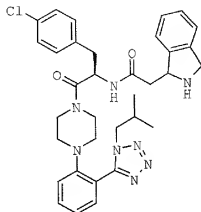
50

2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
および

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[2-(1-イソブチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-
2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
【化233】



および



10

4-[2-(2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]ピペラジン
および4-[2-(1-イソブチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]ピペ
ラジン(60:40で2H置換されたテトラゾールテトラゾールが主(NMRにより)、
230mg, 0.8mmol, 1.0当量)の混合物をカップリング手順2と同様にカップリン
グさせた。regio異性体をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて分離した。分離した化
合物をTFAを用いて脱保護した後、精製し、HCl塩を形成した。

2H置換テトラゾールテトラゾール:HRMS(ES+) $C_{24}H_{40}N_8O_2Cl$ に関する
計算値:627.2963・実測値:627.2946・

1H置換テトラゾール:HRMS(ES+) $C_{24}H_{40}N_8O_2Cl$ に関する計算値:62
7.2963・実測値:627.2961・

【0351】

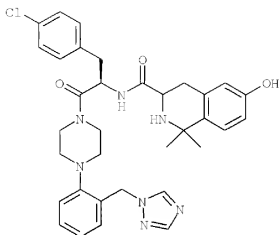
実施例151

6-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3
-カルボン酸[1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1,2
,4]トリアゾール-1-イル)メチルフェニル]-ピペラジン-1-イル]-エチル
-アミド

【化234】

20

30



10

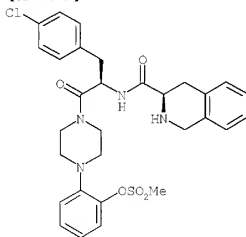
1-Boc-4-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチルフェニル)-
 ピペラジンを脱保護し、カップリング手順1と同様にBoc-D-p-Cl-Phe-OH
 とカップリングさせた。カップリングさせた生成物を脱保護し、塩化物塩として製造した。
 2.52 mLのCH₂Cl₂中の、塩化物塩(1.16 g, 2.52 mmol)、6-ヒドロキ
 シー-1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸
 (714 mg)、DIEA(1.75 mL)、HOBT(408 mg)、およびDMAP
 (62 mg)の溶液に、EDC(579 mg)を加えた。一晚攪拌した後、この混合物を
 EtOAcで抽出し、水、飽和炭酸水素塩およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾
 燥し、濾過し、蒸発乾固した。この混合物を、5%MeOH/EtOAcを用いてクロマ
 トグラフィーに付した。ジアステレオマーを、80:20~50:50水(0.05%TF
 A)アセトニトリルで40分間かけて溶出し、230 nmで検出する、Watersシンメトリ
 -C18カラムを用いて分離した。LRMS(ESI+):628.3(M+1)。

【0352】

実施例152

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-メタンスルホン酸塩フェニル)
 ピペラジン

【化235】



40

0℃に冷却した、6 mLのCH₂Cl₂中の、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-
 4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン(150 mg, 0.242 mmol)およびEt₃N
 (50 mL, 0.36 mmol)の溶液に、メタンスルホンクロリド(50

50

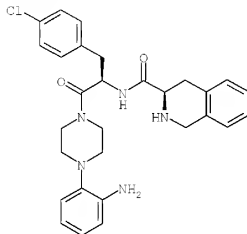
1.9 μ L, 0.24 mmol)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。集めた有機溶液を1M HCl 、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。さらに精製することなく、カップリング手順1、工程4に記載した方法と同様に、生成物をTFAで脱保護した。HRMS (ESI+) $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ に関する計算値: 597.1938・実測値: 597.1954 (M+H)。

【0353】

実施例153

1-(D-TIC-4-Cl-D-Ph e)-4-(2-アミノフェニル)ピペラジン

【化236】



10

20

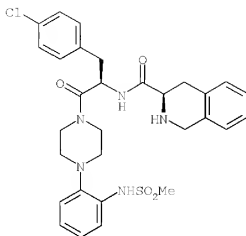
30 mLのイソプロパノール中の、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Ph e)-4-(2-ニトロフェニル)ピペラジン (260 mg, 0.4 mmol)、 PtO_2 (70 mg)の溶液を、45 psiの H_2 下に、Parr水素化装置中で約1時間振盪した。この溶液をセライトで濾過し、濃縮して、約263 mg (0.4 mmol, 100%)のアミンを得、これをさらに精製することなく用いた。このアミンをTFAカップリング手順1、工程4に記載した方法と同様に脱保護した。HRMS (ESI+) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_2$ に関する計算値: 518.2323・実測値: 518.2338 (M+H)。

【0354】

実施例154

1-(D-TIC-4-Cl-D-Ph e)-4-(2-スルホンアミド)ピペラジン

【化237】



10

0℃に冷却した6mLのCH₂Cl₂中の、1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phen)-4-(2-アミノフェニル)ピペラジン(120mg, 0.19mmol)およびEt₃N(27μL, 0.19mmol)の溶液に、メタンスルホンクロリド(15μL, 0.19mmol)を加えた。2時間攪拌した後、この反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機溶液を1M HCl、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮した。さらに精製することなく、カップリング手順1、工程4に記載した方法と同様に、生成物をTFAで脱保護した。HRMS(ESI+)C₃₀H₃₃ClN₃O₄Sに関する計算値:596.2098.実測値:596.2104(M+H)。

20

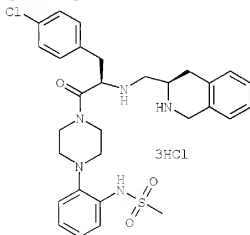
【0355】

実施例155

N-[2-(4-{3-D-(4-クロロフェニル)-2-D-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-メタンスルホンアミド三塩酸塩

【化238】

30



40

工程1:

1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン(3.13g, 15.1mmol)を、EDC/HOBtの存在下でBoc-D-4-クロロフェニルアラニン(4.52g, 15.1mmoles)とカップリングさせた。粗製物をシリカゲルを用いてクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:1)に付し、黄色の固体(6.88g)を得た。Mass:MH⁺489

50

【0356】

工程2:

上記で得た{1-(4-クロロフェニル)-2-[4-(2-ニトロフェニル)-ビベラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(6.88 g, 14.1 mmol)をジオキサン(230 mL)中の4 M HClと混合し、室温で攪拌し約1時間攪拌した後、濃縮して黄色の固体(5.1 g)を得た。Mass: MH⁺ 389

【0357】

工程3:

上記で得た2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ニトロフェニル)-ビベラジン-1-イル]-プロパン-1-オン塩酸塩(2.5 g, 5.88 mmol)およびNaOAc(1.7 g, 20.7 mmol)をMeOH(175 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。製造例6Cで得たアルデヒド(2.02 g, 7.7 mmol)を加え、数分間攪拌した後、NaBH₃CN(0.48 g, 7.6 mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。さらに、NaOAc(0.57 g, 7.0 mmol)、アルデヒド(0.67 g, 2.6 mmol)およびNaBH₃CN(0.16 g, 2.5 mmol)を浴を設置せずに加えた。この混合物を室温で約4時間攪拌した後、蒸発乾固させた。1 M HClおよびEtOAcを加えた後、NaHCO₃およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去して残留物を得、これをシリカゲルを用いてクロマトグラフィー(2% MeOH/CH₂Cl₂)に付し、黄色の固体(2.53 g)を得た。Mass: MH⁺ 634

【0358】

工程4:

上記で製造した、3-{[1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ニトロフェニル)-ビベラジン-1-イル]-2-オキソエチルアミノ]-メチル}-3,4-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.5 g, 3.94 mmol)をCH₂Cl₂(10 mL)に溶解し、0℃に冷却した。CH₂Cl₂(10 mL)に溶解したTEA(0.4 g, 4.0 mmol)およびBoc無水物(0.86 g, 3.94 mmol)をこの混合物に滴加した。さらにTEA(0.4 g, 4.0 mmol)を加え、この混合物を約1.5時間攪拌した。この混合物を濃縮してEt₃Nを除去し、CH₂Cl₂を加えた。この混合物を週末の間攪拌した。さらにDMAP(0.096 g, 0.79 mmol)およびTEA(0.4 g, 4.0 mmol)を加え、この混合物を約5時間攪拌した。この混合物を蒸発乾固させ、酢酸エチル/ヘキサン(2:8)でクロマトグラフィーに付し、約1.06 gの生成物を得た。Mass: MH⁺ 734

【0359】

工程5:

上記で製造した、3-[tert-ブトキシカルボニル-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ニトロフェニル)-ビベラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミノ)-メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.50 g, 0.68 mmol)をイソプロピルアルコール(100 mL)に溶解し、Pt₂O(0.13 g, 0.59 mmol)を加えた。Parryシェーカーで45 psiにて室温にて約1時間水素化を行った。この混合物を濾過し、蒸発乾固させて白色の固体(0.46 g)を得た。Mass: MH⁺ 704

【0360】

工程6:

上記で製造した、3-{[2-[4-(2-アミノフェニル)-ビベラジン-1-イル]-4-クロロベンジル]-2-オキソエチル}-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.46 g, 0.65 mmol)をCH₂Cl₂(10 mL)に溶解した。この混合物を窒素下で水浴を用いて冷却した後、TEA(0.13 g, 1.31 mmol)を加え、次いでCH₂Cl₂(1 mL)中のMsCl(0.075 g, 0.65 mmol)をゆっくりと加えた。約30分後、MsCl(0.025 g, 0.22 mmol)をさらに加えた。この混合物

を冷却し、酢酸エチルで希釈し、 Na_2CO_3 で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で留去した。この物質をイオン交換クロマトグラフィー（0.35 g）を用いてクロマトグラフィーに付した。Mass: MH^+ 782

【0361】

工程7:

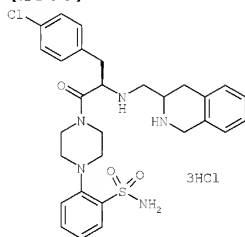
上記で製造した、3-[*tert*-ブトキシカルボニル-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-メタンシルホニルアミノフェニル)-ピペラジン-1-イル]2-オキソエチル}-アミノ]-メチル]-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (0.35 g, 0.65 mmol) をジオキサン (30 mL) 中の 4 M HCl で室温にて約 1 時間攪拌した。この混合物を蒸発乾固させ、飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。次いで、この混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥した。この物質を、5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて、シリカゲルを用いてクロマトグラフィーに付した。残留物をメタノール (40 mL) に溶解し、エーテル (3 mL) 中の 2 M HCl を加えた後、蒸発乾固させて約 0.23 g の最終化合物を得た。正確な質量 (計算値): 582.2305. 正確な質量 (実測値): 582.2286

【0362】

実施例 156

2-(4-{3-D-(4-クロロフェニル)-2-D-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド三塩酸塩

【化239】



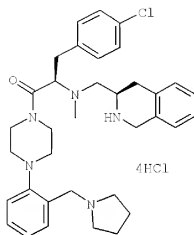
製造例 6C で得たアルデヒドを、実施例 158、工程 3 次いで工程 7 に記載の手順にしたがって 2-[4-[2-アミノ-3-D-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-イル]-ベンゼンスルホンアミド三塩酸塩と反応させた。4 M HCl / ジオキサンの存在下で Boc 基を脱保護して標題の化合物を得た。計算された正確な質量: 568.2419; 実測値: 568.2158.

【0363】

実施例 157

3-(4-クロロフェニル)-2-[メチル-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オンテトラヒドロクロリド

【化240】



10

工程A:

ジオキサン中のHClの4Mの溶液(20mL)を4-(2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(2.01gm, 5.82mmol)の溶液に加えた。この溶液を窒素下で室温にて一晩攪拌した後、濃縮してジオキサンを除去した。ジエチルエーテルを加え、この溶液を濃縮した(2X)。ジエチルエーテルを加え、生成物を吸引濾過により単離した後、ジエチルエーテルで洗浄した。50℃で一晩減圧乾燥し、1-(2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン2HCl(1.62g, 87.6%)を得た。MS(m/z, ES+): 246.1.

【0364】

工程B:

リチウム2-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-メチル-アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸塩(0.59gm, 1.27mmol)、工程Aの化合物(0.27gm, 0.85mmol)、EDC(0.24gm, 1.27mmol)およびHOBT(0.17gm, 1.27mmol)を混合し、無水DNF(5mL)に溶解した。DIPEAを加え(440μL, 2.54mmol)、この反応物を窒素下、室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮し、CH₂Cl₂に再溶解した後、NaHCO₃で希釈した。有機層を分離した後、水層をCH₂Cl₂(2X)で抽出した。集めた有機物を乾燥(Na₂SO₄)した後、濃縮した。クロマトグラフィー(EtOAc~5%MeOH/EtOAc)により約100mgの3-[(1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル)-メチル-アミノ)-メチル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。MS(m/z, ES+): 686.4.

【0365】

工程C:

工程Bで得られた物質をジオキサン(30mL)中のHCl中の4Mの溶液に溶解した。反応物を窒素下で室温にて一晩攪拌した。この混合物を濃縮してジオキサンを留去し、得られたフィلمをジエチルエーテルで磨砕した後、濃縮した(2X)。ジエチルエーテルで磨砕し、吸引濾過により単離し、室温にて減圧下で乾燥して約0.103gの最終化合物を黄色の固体(97%)として得た。MS(m/z, ES+): 586.3.

【0366】

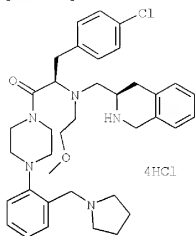
実施例158

3-(4-クロロフェニル)-2-[(2-メトキシエチル)- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オンテトラ

50

ヒドロクロリド

【化241】



10

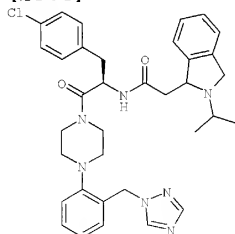
4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを脱保護した後、得られたアミン塩酸塩 (0.10 g, 0.30 mmol) をリチウム 2-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-(2-メトキシエチル)-アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸塩 (0.23 g, 0.45 mmol) とカップリングさせた。この混合物をクロマトグラフィーに付して粗製のカップリング生成物を得 [MS (m/z, ES+) : 730.4]、脱保護して約 0.068 g の最終化合物を褐色の固体として得た。MS (m/z, ES+) : 630.3

【0367】

実施例 159

(R)-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-(1, 2, 4)トリアゾール-1-イル)メチル-フェニル]-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2-(2-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド (異性体 1)

【化242】



40

DCM中の、2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-(1, 2, 4)トリアゾール-1-イル)メチル-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.30 g, 0.55 mmol)、(2-イソ

50

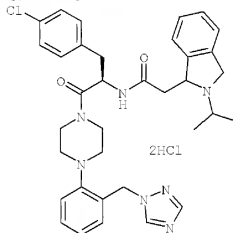
ロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸 (0.12 g, 0.55 mmol)、HATU (0.21 g, 0.55 mmol) の溶液に、DIPEA (0.19 mL, 1.13 mmol) を加えた。約3時間後、この溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 3% 2.0 M NH₃ (MeOH中) /DCM) により精製した。精製した画分を集め、減圧下で濃縮して最終化合物を白色の泡状物として得た (0.06 g, 18%)。ES MS 626.3 (M+H)

【0368】

実施例160

(R)-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-([1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2-(2-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩 (異性体1)

【化243】



20

(R)-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-([1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2-(2-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド (実施例162) を含む溶液に、1.0 N HCl (5 mL) を加えた。約1時間後、この溶液を-78℃で固化させ、この固体を凍結乾燥して約0.06 gの最終化合物を黄褐色の固体として得た。ES MS 626.3 (M+H)

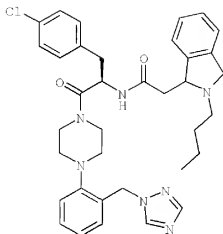
【0369】

実施例161

2-(2-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-([1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アセトアミド (異性体1)

【化244】

40



10

DCM (5.1 mL) 中の、製造例 4 AB で製造した化合物 (0.30 g, 0.45 mmol)、(2-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸 (製造例 8C) (0.10 g, 0.45 mmol)、HATU (0.17 g, 0.45 mmol) の溶液に、DIPEA (0.16 mL, 0.91 mmol) を加えた。約 3 時間後、この溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 2~4% 2.0 M NH₃ (MeOH 中)) / DCM) により精製した。精製した画分を集め、減圧下で濃縮して約 0.07 g の最終化合物を灰白色の泡状物 (26%) として得た。E S M S 6 4 0.3 (M+H)

20

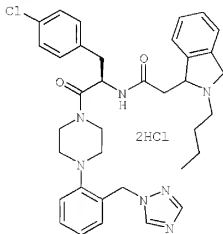
【0370】

実施例 162

2-(2-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-((2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル) メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アセトアミド二塩酸塩 (異性体 1)

【化245】

30



40

2-(2-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-((2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル) メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アセトアミド (実施例 166) (0.07 g, 0.11 mmol) を含むフラスコに、1.0 N HCl (5 mL) を加えた。約 1 時間後、この溶液を-78℃で固化させ、この固体を凍結乾燥して約 0.06 g の最終化合物を緑色の固体として得た。E S M S 6 4 0.3 (M+H)

50

【0371】

実施例163~166

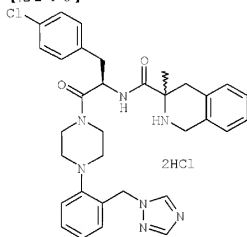
実施例163~166は以下のように製造した。DCM中の4AB-2TFA塩または4AB-HCl塩（製造例4AB）（1.0当量）、N-Boc-置換-D-Tic-OHまたはN-Boc-置換-DL-Tic-OH（1.0当量）、HATU（1.0当量）およびDIEA（5.0~10.0当量）の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水とCH₂Cl₂の間に分配した。水層をCH₂Cl₂（2×）で抽出した。集めた有機溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。混合物を、EtOAc中の10%MeOHを用いてシリカゲルカラムにより精製し、N-Boc生成物を得た。N-Boc生成物を、EtOAc中の飽和HCl 5 mLと混合し、室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテルを加え、得られた白色の固体を濾過し、エーテル（3×）で洗浄して最終化合物をHCl塩として得た。

【0372】

実施例163

3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アミド、HCl塩

【化246】



MS M+1 598.2 (64%)

【0373】

実施例164

7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アミド、HCl塩

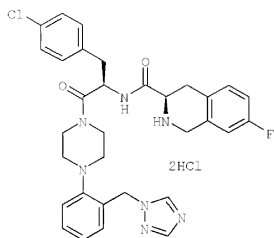
【化247】

10

20

30

40



10

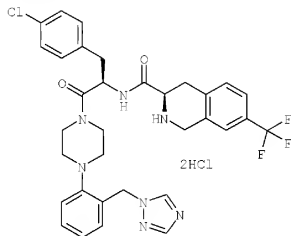
MS M+1 602.2 (86%)

【0374】

実施例165

7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1, 2, 4]トリ
アゾール-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アミド、
HCl塩

【化248】



30

MS M+1 652.2 (10%)

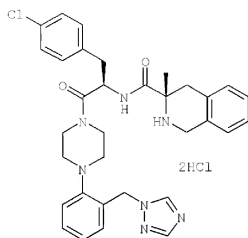
【0375】

実施例166

3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アミド、HCl塩

【化249】

40



10

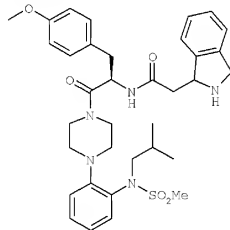
MS M+1 598.3 (58%)

【0376】

実施例167

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-{4-[2-(イソブチル-メタンスルホニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド、2HCl塩 (異性体2)

【化250】



30

上記化合物は、実質的にカップリング手順2と同様の手順に従い、Aドメイン98A (製造例98A) および製造例11BCのBCドメインから製造した。

LRMS (ESI+) : 648.3 (M+H)

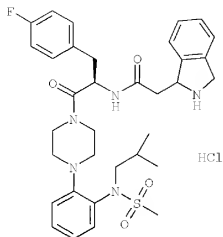
40

【0377】

実施例168

2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-N-(1-(4-フルオロ-ベンジル)-2-{4-[2-(イソブチル-メタンスルホニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アセトアミド、HCl塩

【化251】



10

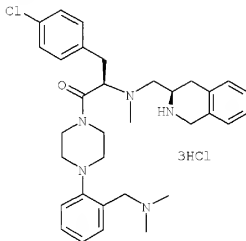
上記の化合物は、実質的に実施例 167 に記載の手順と同様に製造した。MS $M + 16$
 36.3 (90%)。

【0378】

実施例 169

3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-
 2-[メチル-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロパン-1-オン三塩酸塩

【化252】



30

実施例 90 の Boc 保護した化合物 (0.19 g, 0.29 mmol) を MeOH に溶解し、N₂ 下、室温にて攪拌した。NaOAc (0.12 g, 1.5 mmol) をこの混合物に加えた後、水性 HCHO (0.11 mL, 1.5 mmol) を加えた。この混合物を室温で約 30 分間攪拌した。NaBH₃CN (0.06 g, 88 mmol) (MeOH 中) (2 mL) を 0℃ で滴加した。この混合物を室温で約 1 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、希 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。混合物を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、6% 2M NH₃/MeOH/CH₂Cl₂) により精製して約 0.3 g の Boc 保護したアミン化合物 (2) を白色の固体として得た。Mass: MH⁺ 660

【0379】

上記で得た化合物 (0.18 g) に、4M HCl/ジオキサン (15 mL) を加え、この混合物を室温で約 20 分間攪拌した。この混合物を蒸発乾固させ、Et₂O で磨砕して約

50

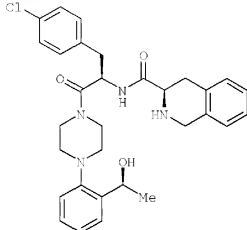
0.24 gの最終化合物を白色の固体 (92%) として得た。LC-MS: MH^+ 560; 計算された正確な質量: 560.3156; 実測値: 560.3170.

【0380】

実施例170

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-[(2-(1-Sヒドロキシエチル)フェニル)]ピペラジン

【化253】



10

20

製造例11AのAドメインピペラジンを、実質的にカップリング手順2に記載の手順と同様に、Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe-OHとカップリングさせた。2 mLの CH_2Cl_2 中の保護された生成物 (100 mg, 0.131 mmol) の溶液に、 H_2O 1滴および1 mLのTFAを加えた。室温で約3時間攪拌した後、この溶液をヘプタンとともに共沸させた (3×)。THF中の0℃の残留物の溶液に、1 mLのHFPyrを加えた。一晩攪拌した後、この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (2×) およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 gの SiO_2 、直線勾配0~10%メタノール/ CH_2Cl_2 、30 mL/分で30分間) の後、生成物を CH_2Cl_2 に溶解し、1MのHCl (Et_2O 中) で沈殿させて約63 mg (0.11 mmol, 82%) の最終化合物を得た。HRMS (電子スプレー) $C_{31}H_{36}ClN_4O_3$ に関する計算値: 547.2476. 実測値: 547.2485 ($M+H$)。

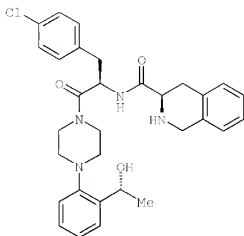
30

【0381】

実施例171

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-[(2-(1-Rヒドロキシエチル)フェニル)]ピペラジン

【化254】



10

製造例 12 A の A ドメインペバラジンを、上記実施例 17 1 に記載の手順と実質的に同様に、 $\text{Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe-OH}$ とカップリングさせた。HRMS (電子スプレー) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3$ に関する計算値: 547.2476. 実測値: 547.2480 (M+H)。

【0382】

20

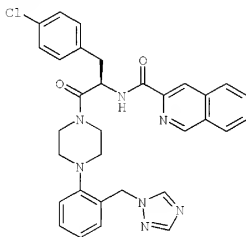
以下の実施例 172 ~ 174 は、カップリング手順 1 に記載のカップリング手順と実質的に同様の手順にしたがって、適当に置換された A ドメインペバラジンから製造した。

【0383】

実施例 172

イソキノリン-3-カルボン酸{1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-ペバラジン-1-イル}-エチル}-アミド

【化255】



30

40

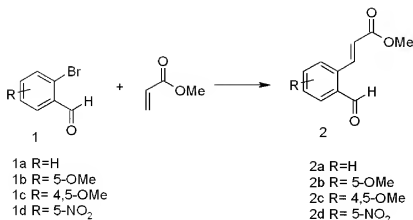
上記化合物は、カップリング手順 1 にしたがって製造した。実測値: MS (ESI) 580.2 (M+H)

【0384】

実施例 173

イソキノリン-3-カルボン酸(1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-(プロピオニルアミノ)メチル)-フェニル]-ペバラジン-1-イル)-エチル}-アミド

50



10

【0387】

P P 1の製造

2-ブロモベンズアルデヒド (1a) のアクリル酸メチルとのHeckカップリング (触媒としてPd (OAc)₂/PPh₃) による化合物 (2a) の合成: 2-ブロモベンズアルデヒド (1a) (24.5 g, 132 mmol)、アクリル酸メチル (17.9 mL, 199 mmol)、Pd (OAc)₂ (590 mg, 2.65 mmol, 2 mol%)、PPh₃ (1.39 g, 5.30 mmol, 4 mol%) およびEt₃N (46 mL, 331 mmol) の混合物を80℃で15時間撹拌した。反応実施後、大量の黄色固体が生じた。混合物を室温まで冷却し、H₂O (200 mL) と混合した。有機固体をろ過により回収し、次いでシリカゲルプラグ (25 g) (EtOAc/ヘキサン1:1) にかけて、暗黄色固体を得た。この固体を結晶化 (下層100 mL EtOAc、上層120 mL ヘキサン) して精製し、2aの第一収量 (17.57 g, 70%) (NMRにより純度100%) および第二収量 (5.23 g, 21%) (NMRで95%) を得た。

20

【0388】

P P 2の製造

2-ブロモベンズアルデヒド (1a) のアクリル酸メチル (R=H) とのHeckカップリング (触媒としてPd (OAc)₂/P (O-トリル)₃) による化合物 (2a) の合成: 化合物1a (9.998 g, 54.04 mmol) を室温でトルエン (20 mL) に溶解した。アクリル酸メチル (5.996 g, 69.65 mmol, 1.29 eq.)、N Et₃ (15 mL)、Pd (OAc)₂ およびP (O-トリル)₃ を連続して加え、混合物を還流下で撹拌した。2時間後、反応混合物を室温に戻した。次いで、沈殿した黄色の触媒をろ去した。触媒をトルエン (2×10 mL) で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮乾固した。油状残渣を週末の間減圧下で乾燥し、粗製固体 (11.449 g) を得た。この固体をイソプロパノール (25 mL) に取り、室温で終夜撹拌した。次いで、沈殿をろ過し、イソプロパノール (5 mL) で洗浄した。湿ったケーキ (8.240 g) を室温で終夜乾燥し、高純度の2-カルボキシアルデヒド-メチル-シンナメートを74%の収率で得た (7.627 g, 40.1 mmol)。

30

40

【0389】

P P 3の製造

2b (R=5-OMe) を生成するための1bのアクリル酸メチルとのHeckカップリング: 2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (1b) (4.5 g, 20.9 mmol, Aldrich)、アクリル酸メチル (2.7 g, 1.5 eq, 2.83 mL)、Et₃N (7.4 g, 3.5 eq, 10.2 mL)、Pd (OAc)₂ (93 mg, 0.02 eq)、およびP (O-Tol)₃ の混合物を80℃で2~3日加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) および食塩水 (50 mL) の間で分配した。水相をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水 (1×50 mL) で洗浄

50

し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、黄褐色油状物（5.01g、10.9%）を得た。この粗製油状物を熱溶媒Hex/EtOAc（80mL/15mL）中で精製し、2bを淡黄色固体で得た（3.5g、7.6%）。

【0390】

PP4の製造

2c（R=4, 5-OMe）を生成するための1cのアクリル酸メチルとのHeckカップリング：1c（906mg、3.70mmol）のトルエン（2mL）溶液に、Pd（OAc）₂（17mg、0.074mmol、2も1%）、P（O-tert-ブチル）₃（45mg、0.148mmol、4も1%）、アクリル酸メチル（0.5mL、5.55mmol）およびEt₃N（1.5mL、11.1mmol）を加えた。混合物を80℃で21時間攪拌し、室温まで冷却し、H₂O（40mL）と混合した。有機化合物をEtOAc（50mL）で抽出し、食塩水（40mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1c（466mg、4.7%）を回収し、続いて2c（4, 5-OMe）（450mg、4.9%）を得た。

【0391】

PP5の製造

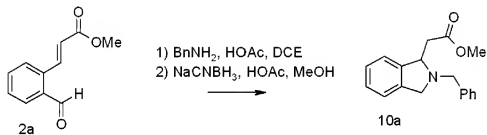
2d（R=5-NO₂）を生成するための1dおよびアクリル酸メチルのHeckカップリング：手順は2cの手順と同じで、精製後に2dを82%で得た。

【0392】

PP6の製造

還元的アミノ化

【化259】



イソインドルン（10a）を生成するための（2a）のベンジルアミンによる還元的アミノ化。2a（11.27g、59.2mmol）のClCH₂CH₂Cl（60mL）溶液に、BnNH₂（6.47mL、59.2mmol）と、続いてHOAc（5.1mL、8.9mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、NaCNBH₃（5.58g、8.88mmol）およびMeOH（30mL）を前記溶液に加えた。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液（150mL）で反応停止した。混合物をEtOAc（2×100mL）で抽出し、合わせた有機層を食塩水（150mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮して、10aの粗生成物（15.3g）を得、これを次の水素化分解に供した。

【0393】

PP7の製造

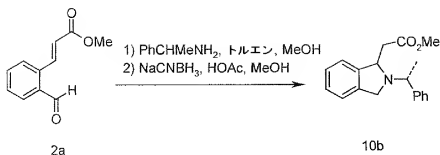
【化260】

10

20

30

40



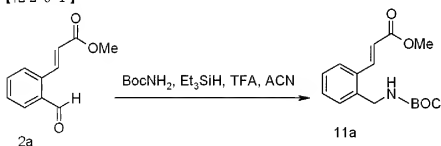
NaBH₃CNを用いた環化イソインドリン生成物を標的とする2-カルボキシアルデヒド-メチル-シンナメートからのワンポットプロセス。2-カルボキシアルデヒド-メチル-シンナメート2a (3.254 g, 17.1 mmol)をMeOH:PhCH₃ (1:1)混合物 (20 mL)に室温で溶解した。R-(+)-フェネチルアミン (2.073 g, 17.1 mmol)を加え、溶液を2時間加熱還流した。プロセス制御中のHPLCにより、イミン生成が完了したことが示された。次いで、AcOH (2.055 g, 34.2 mmol)およびNaBH₃CN (2.15 g, 34.2 mmol)を、反応混合物を水浴で冷却しながら室温で連続して加えた。反応混合物を終夜ポスト搅拌 (post-agitated) した。水 (10 mL)、MeOH (20 mL)および37% HCl (2.8 mL)を連続して加え、有機層を抽出した。水層をPhCH₃ (10 mL)で洗浄した。次いで、水層を5N NaOH (20 mL)で塩基性とし、MeOHを濃縮して、MeOHを部分的に除去した。EtOAc (2×25 mL)による抽出を行った。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、EtOAc (10 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、油状残渣を減圧下、室温で終夜乾燥し、標的の環化イソインドリン生成物10bを92%の収率で得た (4.642 g, 15.7 mmol)。HPLCの面積%により、二つのジアステレオマーが55:45の比で生成したことが判明した。¹H NMRでフェネチル置換基のメチル基を積分することにより、この結果が確認された。

注意: HeckまたはHeck型カップリングはトルエン中、わずかに過剰のアクリル酸メチルと共に実施し、これを蒸留により除去した後、MeOHおよびR-(+)-フェネチルアミンを加えた。

【0394】

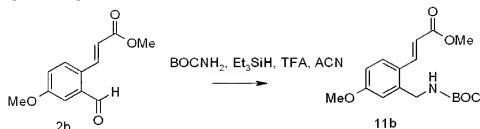
PP8の製造

【化261】



(11a)を生成するための(2a)のカルバミン酸t-ブチルによる還元的アミノ化: アルデヒド2a (238 mg, 1.25 mmol)のCH₃CN (8 mL)溶液に、カルバミン酸t-ブチル (439 mg, 3.75 mmol)と、続いてトリエチルシラン (0.6 mL, 3.75 mmol)およびTFA (0.19 mL, 2.5 mmol)を加えた。混合物を室温で終夜搅拌し、飽和NaHCO₃溶液 (20 mL)で反応停止し、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 3:1)で精製して、11a (317 mg, 87%)を得た。

【0395】
P P 9の製造
【化262】

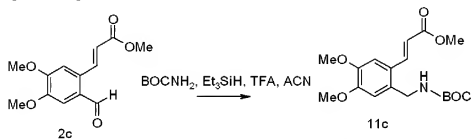


10

11bを生成するための2bのカルバミン酸t-ブチルによる還元的アミノ化：アセトニトリル（15mL）中、アルデヒド2b（600mg、2.72mmol）、Et₃SiH（955mg、3eq、1.31mL）、TFA（620mg、2eq、420μL）、カルバミン酸t-ブチル（980mg、3eq）の混合物を室温で2日間撹拌した。溶液をロータリーエバポレーターで除去し、粗製残渣をフラッシュカラム（SiO₂ 100g、Hex/EtOAc 7:1から6:1）で精製した。所望の生成物11b（307mg、35%）を得た。195mgの生成物はアルデヒドSM（22%）が混入していた。

20

【0396】
P P 10の製造
【化263】

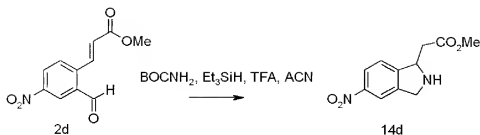


30

（11c）を生成するための（2c）のカルバミン酸t-ブチルによる還元的アミノ化：アルデヒド2c（411mg、1.64mmol）のCH₃CN（10mL）溶液に、カルバミン酸t-ブチル（580mg、4.93mmol）と、続いてトリエチルシラン（0.8mL、4.93mmol）およびTFA（0.25mL、3.28mmol）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、飽和NaHCO₃溶液（30mL）で反応停止し、EtOAc（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc 3:1、ヘキサン/EtOAc 1:1）で精製して、11c（535mg、93%）を得た。

40

【0397】
P P 11の製造
【化264】



2d (1.02g, 4.34mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, 24mL) 10
 溶液に、 BocNH_2 (1.5g, 13.02mmol)、 Et_3SiH (2.1mL, 13.02mmol) および TFA (0.67mL, 8.67mmol) を加えた。混合物を室温で7時間撹拌した。反応中に沈殿が生じた。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 (30mL) で反応停止し、 CH_2Cl_2 (40mL) で希釈した。有機層を食塩水 (30mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/エトOAc 3:1、次いで $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:1) で精製して、まだ BocNH_2 を含む黄色固体 (2.08g) を得た。この生成物は所望の Boc -カルバメート14cではない。LC-MSの結果より、生成物はシッフ塩基中間体であることが判明した。

【0398】

CH_2Cl_2 (10mL) 中の前記生成物 (420mg) に、 Et_3SiH (1mL) および TFA (0.4mL) を加えた。混合物を室温で1時間撹拌し、NMR用に少量の試料を回収した。NMR分析により、出発原料は消費され、生成物は14cであることが明らかとなった。次いで、前記混合物に TFA (0.7mL) を加え、得られた溶液を室温でさらに5時間撹拌し、濃縮した。残渣を EtOAc (20mL) に溶解し、 H_2O (10mL) で洗浄した。水層を飽和 NaHCO_3 (30mL) で塩基性とし、有機化合物を CH_2Cl_2 (2×25mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、環化化合物14c (218mg) を得た。

【0399】

PP12の製造

【化265】



イミン9を生成するための2aの α -メチルベンジルアミンとの縮合。2-カルボキシアルデヒド- α -メチル- γ -ヒドロキシナレート2a (0.897g, 4.72mmol) を室温で MeOH (10mL) に溶解した。R-(+)-フェネチルアミン (0.577g, 4.76g) を加え、溶液を2時間加熱還流した。プロセス制御中のHPLCにより、イミン生成が完了したことが示された。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、得られた油状物を減圧下、室温で終夜乾燥した。シッフ塩基9をほぼ定量的に得た (1.412g, 4.81mmol)。

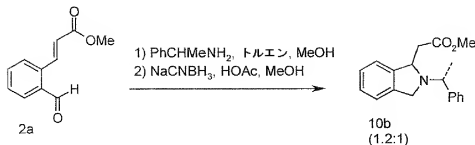
【0400】

PP13の製造

40

50

【化266】



10

化合物 α -メチルベンジルアミンを補助剤として適用した。前述のとおり、アルデヒド 2a および α -メチルベンジルアミンのワンボット反応により、12b を 1.2 : 1 の比で得た (90%)。

【0401】

段階的還元、アミノ化、および環化：

アセトニトリル、メタノール、メタノール／トルエン (1 : 1)、またはトルエン中でのアルデヒド 2a の α -メチルベンジルアミンとの縮合により、イミン 9 を高収率で得た。初めに、イミンの還元を室温で NaCNBH₃/HOAc を用いて実施した。その結果、前述のワンボット手順と同様に、低い鏡像異性体過剰率 (ee) (1.2 : 1) となった。しかし、反応を室温で NaBH₄/TFA を用いて行くと、比は 2 : 1 まで高められた。反応温度を -78℃ に下げることにより、比は 5 から 6 : 1 まで上昇した。

【0402】

P P 14 の製造

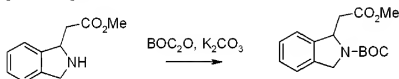
カルバミン酸 t-ブチル (11a) の環化：当初、N-Boc イソインドリンメチルエステル 12 を 11a から、Boc の TFA による脱保護の後、基本的な後処理および Boc 基による保護を行って合成した。この手順は 1 工程手順により大幅に改善された。

【0403】

P P 15 の製造

【化267】

30

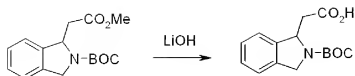


窒素導入口、熱電対、および攪拌機を備えた 3 L の三頸丸底フラスコ中で、K₂CO₃ (160 g, 1.15 mol) の水 (180 mL) 溶液を室温で攪拌した。固体 BOC アルデヒド (120 g, 0.55 mol) を一度に加えて、半固体を生成した。反応混合物に粗製アミノエステル出発原料 (87 g, 0.46 mol) の THF (120 mL) 溶液を、内部温度が 35℃ 未満に保たれるような速度でゆっくり加えた。わずかな発泡が観察された。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物の一部の NMR (DMSO-d₆) 分析により所望の生成物が認められた。反応混合物を食塩水で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して、濃色油状物 (150.1 g, 収率 > 100%) を得た。粗製材料を次の工程で用いた。

【0404】

P P 16 の製造

【化268】

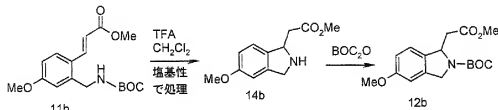


攪拌機、熱電対、および還流冷却器を備えた3 Lの三頸丸底フラスコ中で、粗製N-BOCエステル出発原料(150 g、約0.46 mol)のメタノール(750 mL)溶液を室温で攪拌した。この溶液に水(750 mL)を加え、混濁混合物を激しく攪拌した。固体LiOH(25 g、1.03 mol)を、内部温度が45℃未満に保たれるような速度で少量ずつ加えた。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌し、暗緑色となった。18時間後、反応混合物を濃縮して粘稠半固体を得た。粗生成物をEtOAcに溶解し、1 N HClで迅速に洗浄し、続いて食塩水で二回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、暗緑色固体(81 g)を得た。水層を合わせ、塩化メチレンで逆抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、暗緑色固体(6 g)を得た。両方の固体を合わせ、NMR(DMSO_d)で確認した所望の生成物(87 g)を得た。

【0405】

PP17の製造

【化269】



14bの合成: N-boc化合物11b(200 mg、0.62 mmol)をCH₂Cl₂(1.0 mL)に溶解した。澄明淡黄色溶液を0℃に冷却した。TFA(約710 mg、10 eq、約500マイクロリットル)をシリンジで加えた。冷却浴を除去し、澄明淡褐色溶液を室温で終夜攪拌した。TLC(Hex/EtOAc、3:1、UV)により反応完了を確認した。TFAをロータリーエバポレーターで除去した。EtOAcを加え、再度濃縮した(二回)。粗製残渣をEtOAc(10~15 mL)および飽和NaHCO₃(10~15 mL)の間で分配した。水相をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をMg SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、淡褐色湿性固体(212 mg、138%)を得た。NMR(CD₃OD)により、所望のインソインドリン14bを確認した。この粗製インソインドリンを精製せずに次の保護工程で用いた。

【0406】

PP18の製造

12bの合成: THF/H₂O(1:1、1.0 mL)の溶媒中、インソインドリン14b(190 mg、0.859 mmol)、K₂CO₃(189 mg、1.5 eq)の混合物に、室温でBOC₂O(210 mg、1.1 eq)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。TLC(Hex/EtOAc、3:1、UV)により反応完了を確認した。混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、H₂O(1×20 mL)で洗浄した。水相をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(1×20 mL)で洗浄し、Mg SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、澄明褐色油状物(340 m、123%)を得た。この粗製油状物を調製用TLCプレート(2×1,000マイクロン、溶媒CHCl₃/Hex/EtOAc、2:1.5:0.5)で精製して、12bを澄明黄色油状物で得た(190 mg、69%)。¹Hおよび¹³C NMR(CDCl₃)を測定した。

【0407】

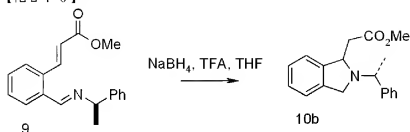
PP19の製造

Boc保護による12dの合成。この化合物を12bについて記載のものと同じ手順に従って製造した。

【0408】

PP20の製造

【化270】



10

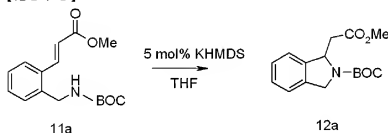
イミン9 (1.412 g, 4.81 mmol) を室温で無水THF (10 mL) に溶解し、TFA (5 mL) を加えた。次いで、黒色溶液を -78°C に冷却 (ドライアイス浴) し、 NaBH_4 (0.893 g, 23.6 mmol, 5 eq) を5分かけて二回に分けて加えた。次いで、反応混合物を -78°C で3時間ポスト攪拌 (post-agitated)、一晩で室温までゆっくり戻した。水 (20 mL)、シクロヘキサン (10 mL)、およびEtOAc (20 mL) で塩基性とし、EtOAc/PhCH₃ (2:1) 混合物 (30 mL) で二回抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、EtOAc (10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、油状残渣を減圧下、室温で終夜乾燥して、標的とする環化イソインドリン生成物10b (1.273 g, 4.31 mmol) を収率91.4%で得た。HPLCの面積%により、二つのジアステレオマーが84:16の比で生成したことが判明した (de 68%)。¹H NMRでフェネチル置換基のメチル基を積分することにより、この結果が確認された。

20

【0409】

PP20の製造

【化271】



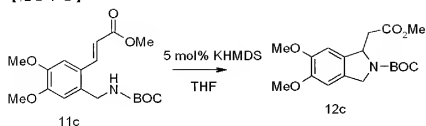
30

N-Bocメチルエステル11a (36.3 g, 0.125 mol) をTHF (250 mL) に溶解し、溶液を約 0°C に冷却した。カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.24 g, 0.05 mol, eq.) の溶液を窒素雰囲気下、シリンジでゆっくり加えた。添加中に温度を約8度に上昇させた。冷却浴を除去し、溶液を室温で30~45分間攪拌した。澄明褐色溶液を飽和 NH_4Cl (約100 mL) を含む分液漏斗に注ぎ入れた。相を分離した。水層をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (1×100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して澄明黄色油状物 (37.3 g) を得た。この粗製油状物を、Hex/EtOAc (6:1, 2.1 L)、Hex/EtOAc (5:1, 1.2 L)、Hex/EtOAc (4:1, 1.5 L) の勾配溶媒によるフラッシュカラム (SiO_2 , 600 g) で精製して、12a (34.5 g, 95%) をきれいな黄色油状物で得た。

40

50

【0410】
P P 2 1 の製造
【化272】



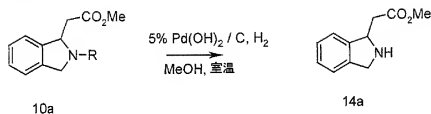
10

11c (535 mg, 1.52 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、KHMDs (トルエン中 0.5 M, 0.1 mL, 0.05 mmol, 2 mol%) を加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌し、飽和 NH_4Cl 溶液 (20 mL) で反応停止し、EtOAc (20 mL) で希釈した。有機相を分離し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をシリカゲルプラグを通してろ過 (EtOAc/ CH_2Cl_2 1:1) して、12c (530 mg, 99%) を灰白色固体で得た。

【0411】
P P 2 2 の製造
脱保護：

20

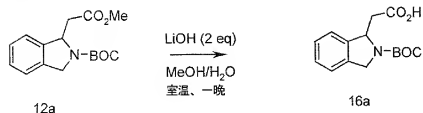
【化273】



(14a) を生成するための 10a ($\text{R} = \text{Bn}$) の水素化分解：Par振盪器中の粗製 10a (15.3 g, 54.4 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液に、Pd(OH)₂/C (Pearlman の触媒, 1.02 g, 6 mmol%) を加えた。Par振盪器中の懸濁液を 30 ps i の H_2 加圧下で終夜振盪し、セライトプラグを通してろ過した。ろ液を濃縮して粗製 14a (10.1 g) を褐色油状物で得た。(手順はメチルベンジルアミンイソインドリン基質 10b と同じである)。

30

【0412】
P P 2 3 の製造
【化274】



40

典型的反応において、MeOH/ H_2O (1:1, 2 mL) 中のイソインドリンエステル 12a (92 mg, 約 0.316 mmol) の混合物を LiOH (15 mg, 2 eq) により室温で終夜処理した。混合物を CH_2Cl_2 (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。反応混合物の pH を 10% NaHSO_4 溶液で 1~3 に調節した。層を分離した。水層

50

を CH_2Cl_2 (1×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、16a (76 mg、87%) を淡黄色泡状物で得た。NMR (CDCl_3) により、きれいな所望の酸生成物が示された。

【0413】

反応時間は6時間以上でなければならないことに留意する。粗製泡状物は湿ヘキサン中のスラリー化により精製することができ、これを通して黄褐色固体を得る。 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 中の KOH (2~5 eq) を用いて終夜加水分解しても、同じ結果が得られると考えられる。

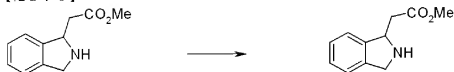
【0414】

PP24の製造

10

分割:

【化275】

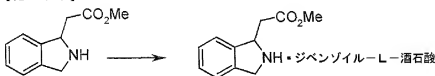


部分分割されたイソインドリン-カルボン酸メチルエステルの精製: 粗製材料 (97.62 g) イソインドリン-カルボン酸メチルエステルの CH_2Cl_2 (350 mL) 溶液を、1 M HCl (400 mL、200 mL) で抽出した。合わせた水相を CH_2Cl_2 (4×250 mL) で洗浄し、次いで K_2CO_3 溶液 (85 g/水150 mL) で塩基性とした。混合物を CH_2Cl_2 (6×100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、部分分割されたイソインドリン-カルボン酸メチルエステル (33.2 g) を油状物で得た。キラルCEで60% ee。

【0415】

PP25の製造

【化276】



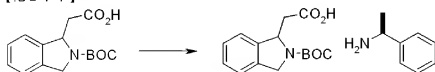
部分分割されたイソインドリン-カルボン酸メチルエステルの分割: 部分分割されたイソインドリン-カルボン酸メチルエステル (33.24 g、0.174 mol) の EtOH (130 mL) 溶液を、ジベンゾイル-L-酒石酸 (56.06 g、0.156 mol) の EtOH (200 mL) 溶液でゆっくり処理した。溶液に生成物でシード添加し、室温で4時間撹拌した。ろ過により純粋な生成物を回収し、 EtOH (30 mL) で洗浄し、乾燥して灰白色結晶 (60.49 g) を得た。キラルCEで96.5% ee。

【0416】

PP26の製造

40

【化277】



N-BOCイソインドリン-カルボン酸の分割: EtOAc (1000 mL) 中のラセミN-BOCイソインドリン-カルボン酸 (114.5 g、0.413 mol) の溶液/スラリーを、トリエチルアミン (28.8 mL、0.206 mol) と、続いて(S)-(-)- α -メチルベンジルアミンでゆっくり処理した。溶液に生成物でシード添加し、室温で

50

終夜撹拌した。ろ過により純粋な生成物を回収し、EtOH (200 mL) で洗浄し、乾燥して白色粉末 (62.98 g) を得た。キラルCEで97.6% ee。

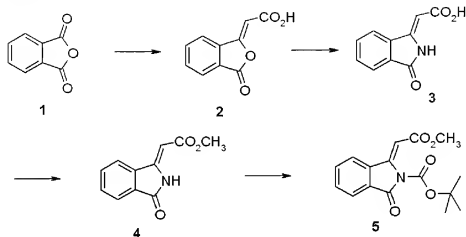
【0417】

不斉水素化分解経路

パート1: Z-異性体 (不斉水素化分解の前駆体) の合成

反応式 P 1

【化278】



10

20

【0418】

PP27の製造

Z-異性体5を反応式P1に概略を示したとおり合成した。HPLCおよび¹H-NMRにより、化合物5は単一の異性体であることが判明した。二重結合の立体化学は、E-異性体であると主張されているものを用いた比較NOEデータから誘導した (反応式P1)。最良のキラル誘導は、化合物8/フェロタン/MeOH-THFを用いて達成された。9の10への変換はイソインドレン10の正式の不斉合成を構成するが、これはスーパーハイドライド (Super hydride) -BF₃・OEt₂を用いて達成された。しかし、生成物は10および対応する脱BOC (脱保護) 化合物の混合物であった。

30

【0419】

PP28の製造

化合物2 (反応式P1)

無水フタル酸 (751.5 g, 5.014 mol)、酢酸カリウム (498 g, 5.014 mol)、および無水酢酸 (1 L) を窒素雰囲気下で共に撹拌した。混合物を145〜150℃までゆっくり加熱して10分間撹拌し、次いで140℃で20分間撹拌した。混合物を1時間かけて80℃までゆっくり冷却した。三倍量の水を加えて固体を沈殿させた。ろ過後、ろ取した固体を温水で洗浄し、可能な限り乾燥するように30分間吸引した。次いで固体をエタノールおよびアセトンでそれぞれ洗浄した。必要があれば、固体をアセトン中、室温で15分間スラリー化した後、ろ過することにより、さらに精製することもできた。50℃で20時間減圧乾燥して、化合物2 (470 g, 48%、NMR純度約90%) を灰白色固体で得た。

40

【0420】

PP29の製造

化合物3 (反応式P1)

化合物2 (470 g, 2.47 mol) を撹拌中のアンモニア水 (濃NH₃ 470 mL/水 4.7 L) に加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次いでろ過した。ろ取した固体を水で洗浄した。合わせた水性ろ液および洗液を6M HCl水溶液 (2.35 L) で注意深く酸性とした。沈殿をろ去し、減圧下、50℃で乾燥して、化合物3 (259

50

g、52%)を黄色固体で得た。

【0421】

PP30の製造

化合物4 (反応式P1)

化合物3 (511g、2.7mol)をトルエン(10倍量)中でスラリー化した。塩化チオニル(385g、3.24mol)を攪拌中の混合物に10分かけて加え、次いでこれを1.5時間加熱還流した。H-1 NMR分析により、酸塩化物への約80%の変換が認められた。DMF(3.7ml)を加え、混合物をさらに3時間還流した。得られた混合物を35℃まで冷却し、メタノール(1.27L)を、反応温度が30~35℃に保たれるような速度で加えた。反応混合物をこの温度でさらに15分間維持し、次いで減圧濃縮して、化合物4(536g、定量的)を褐色固体で得た。

【0422】

PP31の製造

化合物5 (反応式P1)

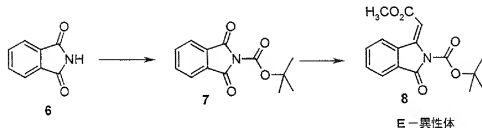
化合物4(750g、3.65mol)をアセトニトリル(15L)に溶解した。攪拌中の混合物を0~5℃に冷却し、DMA P(624g、5.11mol)を一度に加えた。ガス放出を伴ってわずかな発熱が見られた。混合物を室温で5時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、10%クエン酸水溶液、飽和Na₂CO₃水溶液、および水でそれぞれ洗浄した。乾燥後、有機物を濃縮して、粘稠シロップを得た。この材料をシリカゲルプラグ(1.5kg)に導入し、EtOAc-ヘキサン(1:1)で溶出した。化合物5(619g、55%)を褐色固体で単離した。シリカゲルクロマトグラフィーで20%EtOAc-ヘキサン溶出により注意深く精製して、化合物5を飛散性白色固体で得た。

【0423】

反応式P2

パートII: E-異性体(不斉水素化分解の前駆体)の合成

【化279】



【0424】

PP32の製造

化合物8 (反応式P2)のE-異性体を反応式P2に示すとおりに製造した。

【0425】

PP33の製造

化合物7 (反応式P2)

化合物7をEinhorn et al, Synth. Commun. 2001, 315(5), 741-748の]手順に従って製造した。

【0426】

PP34の製造

化合物8 (反応式P2)

化合物7(15.00g、60.7mmol)および(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(41.40g、121.3mmol)をトルエン(150ml)中でスラリー化した。混合物を還流温度で攪拌し、7の反応をGCでモニターした。1.5時間後、

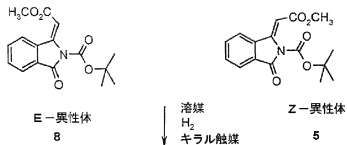
反応はGCにより完了したと思われた。室温まで冷却後、混合物をろ過した。フィルター上の固体を無色になるまでトルエンで洗浄した。合わせたろ液/洗液を減圧濃縮し、黄褐色固体を得た。この材料をシリカゲル上にコーティングし、シリカゲル(1 kg)クロマトグラフィーで10% EtOAc-ヘキサン溶出により精製した。化合物8(5.52 g、30%)を白色または淡黄色粉末で単離した。

【0427】

反応式P3

不斉水素化分解：

【化280】



10



20

【0428】

P35の製造

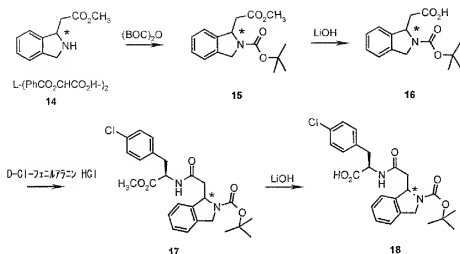
キラル水素化分解条件のスクリーニングより、最良のキラル誘導は化8/フェロタン/M_eOHTHFを用いて達成されることが判明した。9の10への変換はイソインドレン10の正式の不斉合成を構成するが、これはスーパーハイドライド (Super hydride) - BF₃・OEt₂を用いて達成された。しかし、生成物は10および対応する脱BOC(脱保護)化合物の混合物であった。

【0429】

反応式P4

酒石酸塩を用いたキラルイソインドリンのd-4-クロロフェニルアラニンとのカップリング：

【化281】



【0430】

P P 36の製造

化合物15 (反応式P4)

酒石酸塩14 (58.00g、100.27mmol)を水(580ml)中でスラリー
 化した。固体NaHCO₃(25.27g、300.8mmol)を注意深く加え、BOC
 無水物(22.98g、105.28mmol)は一度に加え、反応の進行を逆相HPLC
 でモニターした。1時間後、BOC無水物(2.18g、10.00mmol)を追加した。
 反応は3時間後に完了した(HPLCによる)。混合物をEtOAc(2×250ml)
 で抽出した。合わせた有機抽出物を水(250ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)
 した。ろ過し、減圧濃縮して、少量のt-BuOHおよびBOC無水物が混入した
 15(31.33g)を澄明淡褐色油状物で得た。この材料を次の反応に直接用いた。

【0431】

P P 37の製造

化合物16 (反応式P4)

エステル15(29.21g、100.26mmol)をTHF-水(3:1、100ml)
 に溶解した。LiOH(6.00g、250.65mmol)を攪拌中の溶液に一度
 に加えた。17時間後、混合物を除去して乾固し、残渣を水(500ml)に溶解した。
 EtOAc(250ml)を加え、攪拌中の混合物がpH=3になるまで固体NaHSO₄
 を加えた。有機層を分離し、水相をEtOAc(250ml)で抽出した。合わせたEtOAc
 層を乾燥(MgSO₄)した。ろ過し、減圧濃縮して、酸16(27.10g、
 97%)を淡黄褐色固体で得た。

【0432】

反応式P5

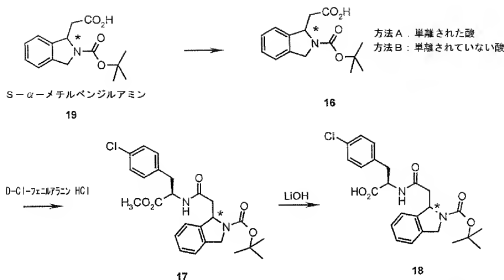
アルファ-メチルベンジルアミン塩から：

【化282】

10

30

40



用いた化学を反応式P5に示す。二つのプロトコルを用いた：方法Aは単離した16を用い、方法Bは分割した塩19由来の16の溶液を用いた。

【0433】

P P 38の製造

化合物17 (反応式P5、方法A)

酸16 (24.18g、87.2mmol) およびD-クロロフェニルアラニン塩酸塩 (21.81g、87.2mmol) をCH₂Cl₂ (100ml) およびDMF (25ml) に溶解した。混合物を室温で撹拌した。HOBT (13.55g、100.3mmol) およびヒュニツヒ塩基 (45.6ml、33.81g、261.6mmol) を加えた。HATU (38.13g、100.3mmol) を一度に加えた (50℃までの速やかな発熱が見られた)。混合物を90分間撹拌し、次いでEtOAc (750ml) で希釈した。得られた混合物を水、5%KHsO₄、食塩水、および飽和NaHCO₃でそれぞれ洗浄し、次いで乾燥した。ろ過し、減圧濃縮して、粗製17を褐色泡状物で得た。生成物をシリカゲル (1kg) クロマトグラフィーで、EtOAc-ヘキサン (1:1) 溶出により精製した。エステル17 (38.85g、94%) を黄褐色粉末で単離した。

【0434】

P P 39の製造

化合物17 (反応式P5、方法B)

分割した塩19 (96.27g、232.5mmol) を水 (500ml) およびCH₂Cl₂ (250ml) の間で分配した。固体KHsO₄をpH=2.5になるまで少量ずつ加えた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (150ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。この溶液に、4-クロロ-D-フェニルアラニン (58.16g、232.5mmol)、HOBT (34.57g、255.8mmol)、ヒュニツヒ塩基 (93.2ml、69.13g、534.9mmol)、および最後にHATU (97.26g、255.8mmol) を加えた。得られた混合物を室温で18.5時間撹拌し、次いでシリカゲル (1kg) のプラグに注いだ。これを、それ以上生成物が溶出しなくなるまでEtOAc-ヘキサン (1:1) で洗浄した。エステル17 (101.79g、93%) を桃色泡状物で単離した。約1%の未反応16を含む。

【0435】

P P 40の製造

化合物18 (反応式P5)

エステル17 (38.64g、81.7mmol) をTHF-水 (3:1、200ml) に溶解した。LiOH (2.15g、89.9mmol) を混合物に加え、これを室温で

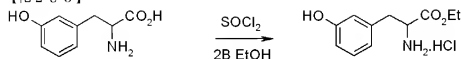
2時間撈拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、固体残渣を水(600ml)に取った。これをMTBE(250ml)で抽出した。水相を分離し、EtOAc(250ml)と共に撈拌し、pH=3になるまで固体KHSO₄を少量ずつ加えた。層を分離し、水相をEtOAc(250ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥した。ろ過し、減圧濃縮して、酸18(残留溶媒について補正して38.41g、95%)を淡桃色泡状物で得た。

【0436】

PP41の製造

工程1:エステル化

【化283】



10

還流冷却器、熱電対、および窒素導入口を備えた22Lの四頸丸底フラスコ中で、2B-3 EtOH(10L)中のm-チロシン(1000g、5.4mol)のスラリーを5℃に冷却した。このスラリーに、塩化チオニル(350mL、12.4mol)を別の漏斗から反応温度が20℃未満に保たれるような速度で滴加した。添加完了後、反応混合物を還流温度まで加熱し、18時間撈拌した。反応混合物を体積が3分の1になるまで濃縮し、MTBE(8L)を導入した。得られた粘稠スラリーをロータリーエバポレーター内、室温で14時間撈拌した。得られた固体をフィルターパッド上で単離し、40℃で48時間乾燥して、1288g(95%)を得た。NMR(DMSO-d₆)で所望の材料が認められた。

20

【0437】

PP42の製造

工程2:Pictet-Spengler

【化284】



30

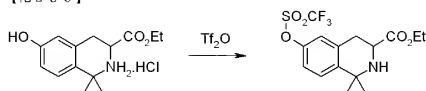
撈拌機、熱電対、および4Åシーブスを導入したソックスレー抽出器の上部に取りつけた還流冷却器を備えた22Lの四頸丸底フラスコ中で、アセトン(13L)中のm-チロシンエチルエステル塩酸塩(1288g、5.26mol)の半溶液を還流温度まで加熱した。凝縮液をシーブスを通してろ過し、水分を除去した。反応混合物を還流温度で48時間激しく撈拌した。DMSO-d₆中のNMR試料より、出発原料がないことが明らかとなった。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮して、灰白色固体を得た(1411g、94%)。

【0438】

PP43の製造

工程3:トリフラート化

【化285】



40

還流冷却器、撈拌機、窒素導入口、および熱電対を備えた22Lの四頸丸底フラスコ中で 50

、塩化メチレン（12.4 L）中の出発原料の塩（1240 g、4.35 mol）を4℃まで冷却した。この混合物に、トリエチルアミン（1452 mL、10.4 mol）を加え、攪拌して溶液とした。無水トリフルオロメタンスルホン酸（1472 mL、5.22 mol）を、内部温度が10℃未満に保たれるような速度で反応混合物に滴加した。氷浴を除去し、反応混合物を室温まで加温し、18時間攪拌した。反応混合物を濃縮して油状物とし、次いで EtOAc（4 L）に溶解し、過剰の無水トリフルオロメタンスルホン酸を除去するために、再度濃縮して油状物とした。粗製残渣を EtOAc（4 L）に溶解し、水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製染色油状物（1720 g、>100%）を得、これをそれ以上精製せずに用いた。

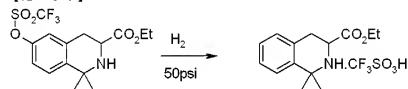
10

【0439】

PP44の製造

工程4：脱酸素

【化286】



20

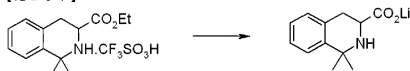
粗製出発原料（1720 g、4.35 mol）のアセトン（14 L）溶液を、37.85 L（10ガロン）のステンレス製オートクレーブに導入した。この溶液に、トルエン（1.2 L）中、5% Pd/Cのスラリーを加えた。反応混合物を排気し、50 psi の H₂ ガスで二回バージした。反応混合物を 50 psi の H₂ 下、50℃で終夜攪拌した。試料の一部から、反応が起こっていないことが判明した。混合物をろ過し、濃縮して粘稠油状物とし、再度反応条件にかけた。18時間後、試料の一部の NMR により、出発原料がないことが明らかとなった。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、灰白色固体を得た（1581 g、95%）。

【0440】

PP45の製造

工程5：加水分解／塩形成

【化287】



30

攪拌機、熱電対および窒素導入口を備えた 2 L の三頸丸底フラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸塩出発原料（700 g、1.83 mol）の混合物を導入した。出発原料遊離塩基（427 g、1.83 mol）の THF（13.3 L）溶液と、続いて水（700 mL）を加えた。半溶液を室温で激しく攪拌した。反応フラスコに、固体 LiOH（43.7 g、1.83 mol）を、内部温度が 35℃未満に保たれるような速度で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、濃縮して、粘稠油状物を得た。THF（4 L）を加えて半溶液を濃縮した。これをトルエンで繰り返し、半固体を攪拌しながらロトバップ（roto vap）上、ハウス減圧（house vacuum）下に 18 時間おいて、粗製固体（650 g）を得た。固体を EtOAc 中で再度スラリー化し、ろ過し、単離し、乾燥して、リチウム塩（525 g、68%）を灰白色固体で得た。

40

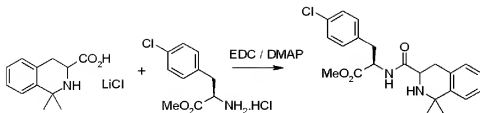
【0441】

PP46の製造

工程6：カップリング

50

【化288】



固体d-クロロフェニルアラニン（446 g、1.78 mol）を半溶液に加え、続いてDMAP（20 g、0.162 mol）を加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、
 次いで固体EDC1（1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド
 塩酸塩）（390 g、2.03 mol）を加えた。反応混合物を80℃に加熱し、18時
 間攪拌した。薄層クロマトグラフィー（EtOAc：Hex、1：1）により、非常に少
 量の出発原料が認められた。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、粘稠油状物を得た。
 粗製油状物をEtOAcに溶解し、水および食塩水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで
 乾燥し、ろ過し、濃縮して、粘稠油状物（426 g）を得た。粗製油状物をWaters Prep
 500クロマトグラフィー装置を用い、いくつかのロットでクロマトグラフィーにかけた。
 溶離剤は流速240 ml/分、38分間に5%~80% EtOAc/ヘプタンの勾配
 系で構成された。二つのジアステレオマーを分離し、単離して、上のスポットについては
 119.04 g、下のスポットについては111.3 gを得た。阿方の所望のジアステレ
 オマーの立体配座をNMR（DMSO_d）で得た。

【0442】

PP47の製造

1-酒石酸塩を製造するためのテトラヒドロイソキノリンカルボン酸エチルエステルの分
 割：

【化289】



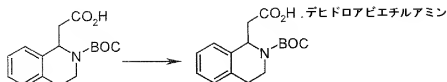
遊離塩基の製造：EtOAc（60 mL）中のテトラヒドロイソキノリンカルボン酸（7
 .43 g）のラセミ混合物を飽和NaHCO₃溶液（60 mL）および飽和Na₂CO₃溶
 液（10 mL）で処理した。混合物を攪拌し、層を分離した。有機相を乾燥（Na₂SO₄）
 し、濃縮して、対応する遊離塩基（4.85 g）を油状物として得た。
 分割：アセトン（4 mL）中、前記遊離塩基の混合物（467 mg、2.0 mmol）、
 およびL-酒石酸（300 mg、2.0 mmol）の混合物を室温で終夜撹拌した。標記
 L-酒石酸塩をろ取し、アセトン（約2 mL）で洗浄し、乾燥して、白色粉末（367 m
 g）とした。キラルCEで100% ee。

【0443】

PP48の製造

N-BOCテトラヒドロイソキノリンカルボン酸の分割：

【化290】



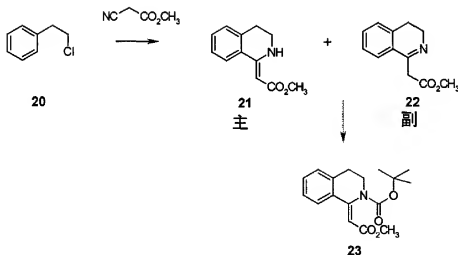
2- {2- [(tert-ブチル) オキシカルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 イソキノリル} 酢酸デヒドロアビエチルアミン塩：ラセミ2- {2- [(tert-ブ
 チル) オキシカルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル} 酢酸 (30
 . 15 g、103.5 mmol) を i-P A (300 mL) に溶解した。デヒドロアビエ
 チルアミン (68 重量% 混合物 22.11 g、52.7 mmol) を溶液に加え、これを
 次いでマルチアーム振盪機で63時間撹拌した。得られた粘稠ペーストをろ過し、i-P
 A (50 mL、25 mL) で洗浄した。50℃の減圧乾燥器で乾燥して、白色固体 (27
 . 73 g、キラルCE分析で52% ee) を得た。生成物を i-P A (266 mL) 中で
 再度スラリー化し、マルチアーム振盪機で23.5時間撹拌した。粘稠スラリーをろ過し
 、冷 i-P A (50 mL、30 mL) で洗浄した。ケーキを50℃の減圧乾燥器で乾燥し
 て、生成物 (23.63 g、収率40%、キラルCE分析で94% ee) を白色固体で得
 た。

【0444】

反応式 P 6

不斉水素添加：

【化291】



【0445】

P P 49 の製造

エナミン 21 (反応式 P 6) を不斉水素添加スクリーニング試験のための基質として製造
 した。これはイミン 22 とのおよそ 10 : 1 の混合物で生成する。エナミン (21) を N
 H-保護、すなわち Boc 保護基によって保護してもよい。得られた化合物 23 を不斉水
 素添加にかけて、酢酸またはメチル酢酸置換イソキノリンとすることができ、これを前述
 のとおり、式 I の化合物に加工することができる。

【0446】

P P 50 の製造

化合物 21 (反応式 P 6)

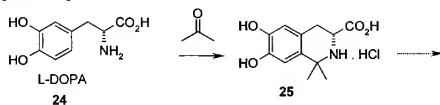
出版された W Sobotka et al, J. Org. Chem., 1965, 30, 3667 のとおりに製造した。

【0447】

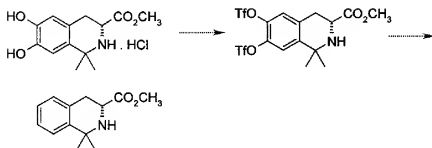
反応式 P 7

Gem-ジメチルTICの合成：

【化292】



10



20

【0448】

PP51の製造

チロシンの代わりに L-Dopa を出発原料として用いる gem-ジメチルTIC のキラル合成は、L-DOPA およびアセトンによる Pictet-Spengler 反応にいたるまで、成功したことが示された。生成物は出発原料 24 および生成物 25 (主成分) の混合物である。生成物を一般的な単離手順を用いて単離した。単離の別法は、混合物 (24 および 25) を BOC 無水物と反応させる方法で、このとき、24 の N-H は立体障害が少ないことから、24 の BOC 保護が優先的に起こり、25 の容易な分離が可能となる。この連鎖の残りの化学、すなわち脱酸素反応は、本明細書に記載されている。

30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-1-

5 MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to melanocortin receptor agonists, and more particularly to peptidomimetic derivatives as melanocortin receptor agonists, which are useful for the treatment or prevention of diseases and disorders responsive to the activation of melanocortin receptors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Pro-opiomelanocortin (POMC) derived peptides are known to affect food intake. Several lines of evidence support the notion that the G-protein coupled receptors (GPCRs) of the melanocortin receptor (MC-R) family, several of which are expressed in the brain, are targets of POMC derived peptides involved in the control of food intake and metabolism.

Evidence for the involvement of MC-R in obesity includes: (i) the agouti (*A^y*) mouse which ectopically expresses an antagonist of the MC-4R, MC-3R and MC-4R is obese, indicating that blocking the action of these three MC-Rs can lead to hyperphagia and metabolic disorders; (ii) MC-4R knockout mice (Hussey et al., *Cell* 88:131-141, 1997) recapitulate the phenotypes of the agouti mouse and these mice are obese; (iii) the cyclic heptapeptide MC-3R, MC-3R, MC-4R, and MC-3R agonist melanotanin-II (MT-II) injected intracerebroventricularly (ICV) in rodents, reduces food intake in several animal feeding models (NPY, *ob/ob*, *fa/fa*); while ICV injected SHU-9119 (MC-3R, MC-4R antagonist; MC-1R and MC-5R agonist) reverses this effect and can induce hyperphagia; and

WO 02/09188

PCT/US02/0517

2.

5 (v) chronic intraperitoneal treatment of Zucker fatty rats with an NDP-MSH derivative (RP225) has been reported to activate MC-1R, MC-3R, MC-4R and MC-5R and to increase food intake and body weight gain over a 12 week period.

Five MC-Rs have thus far been identified, and these are expressed in different tissues. MC-1R was initially characterized by dominant gain of function mutations at the extension locus, affecting coat color by controlling pheomelanin to eumelanin conversion through control of tyrosinase. MC-1R is mainly expressed in melanocytes. MC-3R is expressed in the adrenal gland and represents the ACTH receptor. MC-3R is expressed in the brain, gut and placenta and may be involved in the control of food intake and thermogenesis.

15 MC-4R is uniquely expressed in the brain and its inactivation was shown to cause obesity. (A. Kozl, et al., "Selective antagonist for the melanocortin-4 receptor (HS014) increases food intake in free-feeding rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245:90-95, 1998). MC-5R is expressed in many tissues including white fat, placenta and endocrine glands. A low level of expression is also observed in the brain. MC-5R knock out mice reveal reduced subcutaneous gland lipid production (Chen et al., *Cell*, 91:789-796, 1997).

20 MC-4R appears to play a role in other physiological functions as well, namely controlling grooming behavior, erection and blood pressure. Erectile dysfunction denotes the medical condition of inability to achieve penile erection sufficient for successful intercourse. The term "impotence" is often times employed to describe this prevalent condition.

Synthetic melanocortin receptor agonists have been found to stimulate erections in men with psychogenic erectile dysfunction (H. Wessells et al., "Synthetic Melanocortin Peptide Induces Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study." *J. Urol.*, 160:389-393, 1998). Activation of melanocortin receptors of the brain appears to cause sexual stimulation of sexual arousal. Evidence for the involvement of MC-Rs in male and/or female sexual dysfunction is detailed in WO 00/74679.

30 Diabetes is a disease in which a mammal's ability to regulate glucose levels in the blood is impaired because the mammal has a reduced ability to convert glucose in glycogen for storage in muscle and liver cells. In Type 1 diabetes, this reduced ability to store glucose is caused by reduced insulin production. "Type 1 Diabetes" or "non-insulin

WO 02/09188

PCT/US02/0517

3.

5 dependent diabetes mellitus" (NIDDM) is the form of diabetes, which is due to a profound
resistance to insulin stimulating or regulatory effect on glucose and lipid metabolism in the
main insulin sensitive tissues, muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin
responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and
10 storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of
glucose production and secretion in liver. When these cells become desensitized to insulin,
the body tries to compensate by producing abnormally high levels of insulin and
hyperinsulinemia results. Hyperinsulinemia is associated with hypertriglyceridemia and elevated body
weight. Since insulin is involved in promoting the cellular uptake of glucose, amino acids
and triglycerides from the blood by muscle sensitive cells, insulin insensitivity can result in
15 elevated levels of triglycerides and LDL which are risk factors in cardiovascular diseases.
The constellation of symptoms which include hypertriglyceridemia combined with hypertension,
elevated body weight, elevated triglycerides and elevated LDL is known as Syndrome X.

Syncopeptidine and pipracillin derivatives have been disclosed in U.S. Pat. No.
6,294,534 B1, WO 01/70337, WO 00/74679 and WO 01/70706 as agonists of melanocortin
20 receptor(s), which can be used for the treatment of diseases and disorders, such as obesity,
diabetes and sexual dysfunction.

In view of the unresolved deficiencies in treatment of various diseases and
disorders as discussed above, it is an object of the present invention to provide novel
piperazine derivatives, which are useful as melanocortin receptor agonists to treat obesity,
25 diabetes, and male and female sexual dysfunction.

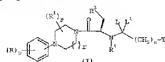
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-6-

5 BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

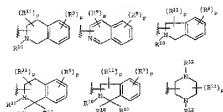
The present invention relates to a compound of novel piperazine derivatives as melanocortin receptor agonists as shown formula 1:



10 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

L and L¹ are independently: hydrogen or together are;

15 T is:



15 R is independently:

hydrogen,
hydroxy,
cyano,
nitro,
20 halo,

WO 2004/09188

PCT/US2004/017

-5-

- 5 C_1-C_8 allyl,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_1-C_8 haloalkyl,
 $(D)X(O)R^9$,
 $(D)C(O)OR^9$,
 10 $(D)C(O)SR^9$,
 $(D)C(O)heterocoryl$,
 $(D)C(O)heterocycyl$,
 $(D)C(O)N(R^9)_2$,
 $(D)N(R^9)_2$,
 15 $(D)N(R^9)C(OR^9)$,
 $(D)N(R^9)C(OR^9)_2$,
 $(D)N(R^9)(O)OR^9$,
 $(D)N(R^9)(R^9)N(R^9)_2$,
 $(D)N(R^9)(\omega-N(R^9)N(R^9)_2)$,
 20 $(D)N(R^9)SO_2R^9$,
 $(D)N(R^9)SO_2(R^9)_2$,
 $(D)N(R^9)(CH_2)_3heterocycyl$,
 $(D)N(R^9)(CH_2)_3heterocoryl$,
 $(D)OR^9$,
 25 $OS(O)_2R^9$,
 $(D)O(R^9)(C_3-C_7\text{ cycloalkyl})$,
 $(D)O(R^9)(CH_2)_3aryl$,
 $(D)O(R^9)(CH_2)_3heterocoryl$,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-6-

- 5 (D)(O_q)(CH₂)_q heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen when q=1,
 (D)SR⁹,
 (D)SO_qR⁹,
 (D)SO₂R⁹ or
 10 (D)SO₂N(R¹⁰)₂;
 wherein C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₂-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heterocyclyl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁵;
- R¹ is independently:
 15 hydrogen, C(OR⁶)(C₁-C₃ alkyl), C₁-C₃ alkyl, (D)phenyl, (D)C₂-C₇ cycloalkyl or
 also, provided that one is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 which forms an amide bond;
- R² is independently: aryl or thienyl;
 20 wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected
 from the group consisting of:
 cyano, halo, C₁-C₃ alkyl, (D)C₂-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and
 C₁-C₄ haloalkoxy;
- 25 R⁴ is independently:
 hydrogen, C₁-C₃ alkyl, C(OR⁶)(C(OR⁶)(C₂-C₇ cycloalkyl) or (CH₂)_qO(C₁-C₃
 alkyl), wherein q is 2-8;

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-7-

- 5 each R^8 is independently:
hydrogen,
halo,
oxo
 $NR^{10}R^{11}$
10 C_1-C_8 alkyl,
 $(D)C_3-C_7$ cycloalkyl,
 C_1-C_6 haloalkyl,
 C_1-C_8 alkoxy,
heterocaryl,
15 hydroxy,
heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
nitrogen,
phenyl,
 $(D)C(OR)^9$,
20 $(D)C(C)(OR)^9$
 $(D)OR^9$,
 $(D)OCOR^9$,
 $(D)OCO_2R^9$,
 $(D)SR^9$,
25 $(D)SOR^9$, or
 $(D)SO_2R^9$,
wherein aryl, heterocaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C_1-C_4 alkyl,
 $NR^{10}R^{11}$, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰;

30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-4-

- 5 each R^9 is independently:
 hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_2-C_4 haloalkyl,
 $(D)C_3-C_7$ cycloalkyl,
 10 (D) aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
 (D) heterocyclyl or
 (D) bicyclic, wherein bicyclic includes a bicyclic containing a
 single nitrogen; and
 15 wherein aryl, heterocyclyl, bicyclic, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of *ortho*, C_1-C_3 alkyl,
 $N(R^{10})_2$, OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} .
- each R^{10} is independently:
 hydrogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $CO(C_1-C_8 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl)$,
 20
 each R^{11} is independently:
 hydrogen,
 $C_1-C_8 alkyl$,
 $(D)aryl$,
 25 $(D)bicyclic$
 $(CH_2)_6N(R^9)_2$
 $(CH_2)_6N(R^9)(C(C)(C)-C_4 alkyl)$,
 $(CH_2)_6N(R^9)(O_2C-C_4 alkyl)$,
 $(CH_2)_6RO_2N(R^9)_2$,
 30 $(CH_2)_6(O_2C-C_4 alkyl)$.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-9-

- 5 $(CH_2)_n(O)_m(CH_2)_pAr^R(CO)R^R$
 $(CH_2)_n(O)_m(CH_2)_pAr^R(O)_2R^R$
 $(CH_2)_n(O)_m$ -heterocyclyl or
 $(CH_2)_n(O)_m(C_1-C_8\text{ alkyl})$ -heterocyclyl, and
 wherein n is 2-8;

- 10 said R¹² is independently:
 hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,

- 15 (D)phenyl
 $C(O)C_1-C_8$ ethyl,
 $C(O)$ phenyl,
 $SO_2(C_1-C_8\text{ alkyl})$ or
 SO_2 -phenyl;

- 20 D is a bond or $-CH_2-$;

a is 0-8;

p is 0-5;

q is 0-1; and

x is 1-2.

- 25 The compounds of the present invention are useful in preventing or treating obesity or diabetes mellitus in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

- The compounds of the present invention are also useful in preventing or
 treating male or female sexual dysfunction in mammals, more specifically erectile
 30 dysfunction, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the
 compound of formula I.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

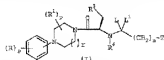
-10-

- Also within the scope of the present invention is a pharmaceutical composition or formulation which comprises a pharmaceutical carrier and at least one compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.
- The present invention further includes a process of making a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
- The present invention further includes a process of preparing a compound of formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- The present invention relates to melanocortin receptor agonists, and more particularly peptide derivatives as melanocortin receptor agonists. The compounds of present invention are useful for the treatment or prevention of diseases and disorders responsive to the activation of melanocortin receptors, such as obesity, diabetes and sex ad dysfunction including erectile dysfunction and female sexual dysfunction.

- As macrocyclic of the present invention is a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

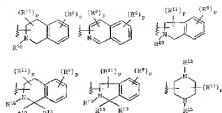
- I. and I.1 are independently: hydrogen or together oxy;

WO 02/09188

PCT/ES02/0517

-11-

5 T 16;



R is independently,

- hydrogen,
- hydroxy,
- 10 cyano,
- amino,
- halo,
- C₁-C₈ alkyl,
- 15 C₁-C₈ alkoxy,
- C₁-C₄ haloalkyl,
- (D₁C₁O)₂R⁹,
- (D₁C₁O)₂R⁹,
- (D₁C₁O)₂R⁹,
- 20 (D₁C₁O)₂heterocycl,
- (D₁C₁O)₂heterocycl,
- (D₁C₁O)₂N(R⁹)₂,
- (D₁C₁O)₂N(R⁹)₂.

WO 2004/09188

PCT/US2004/017

-12-

- 3 (D) $\text{NR}^{\text{B}}\text{COR}^{\text{B}}$,
 (E) $\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{OOR}^{\text{B}})_2$,
 (F) $\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{OOR}^{\text{B}})_2$,
 (G) $\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{OOR}^{\text{B}})_2\text{NR}^{\text{B}}$,
 (H) $\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{NR}^{\text{B}})_2\text{NR}^{\text{B}}$,
 (I) $\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 10 (J) $\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}}$,
 (K) $\text{NR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_q\text{heterocyclyl}$,
 (L) $\text{NR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_q\text{heterocyclyl}$,
 (M) COR^{B} ,
 15 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 (N) $\text{OR}^{\text{B}}(\text{C}_1\text{--C}_7\text{ cycloalkyl})$,
 (O) $\text{OR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_q\text{aryl}$,
 (P) $\text{OR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_q\text{heterocyclyl}$,
 (Q) $\text{OR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_q\text{heterocyclyl}$, wherein heterocyclyl includes a heterocyclyl
 20 containing a single nitrogen when $q=1$,
 (R) SiR^{B} ,
 (S) SOR^{B} ,
 (T) $\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$, or
 (U) $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}}$,
 25 where $\text{C}_1\text{--C}_7\text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{--C}_8\text{ alkoxy}$, $\text{C}_1\text{--C}_7\text{ cycloalkyl}$, aryl , heterocyclyl and heterocyclyl are
 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^{B} .

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-43-

- 5 R^1 is independently:
hydrogen, $\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, (Diphenyl) $(\text{DC})_2\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$ or
oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
which forms an amide bond;
- 10 R^2 is independently: aryl or fluorenyl;
wherein aryl and fluorenyl are optionally substituted with one to three substituents selected
from the group consisting of:
cyano, halo, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $(\text{OC})_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkoxyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl}$ and
 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyloxy}$;
- 15 R^3 is independently:
hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$ or $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl})$, wherein n is 2-6;
- 20 each R^4 is independently:
hydrogen,
halo,
oxo
 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$
- 25 $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$,
 $(\text{OC})_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkoxyl}$,
heteroaryl,
- 30 hydroxyl,

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-14-

- 5 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen,
- phenyl,
- (D)COR⁹,
- (D)C(O)R⁹
- 10 (D)OR⁹,
- (D)OCOR⁹,
- (D)OCC₂R⁹,
- (D)SR⁹,
- (D)SCOR⁹, or
- 15 (D)SC₂R⁹,
- wherein aryl, heterocycl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of: C₁-C₈ alkyl, NR⁹, OR⁹, SR⁹ and CO₂R⁹;
- 20 each R⁹ is independently:
- hydrogen,
- C₁-C₈ alkyl,
- C₁-C₄ haloalkyl,
- (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
- 25 (D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
- (D)heterocycl or
- (D)heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-15-

- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of *ortho*, C_1-C_3 alkyl, NR^9R^{10} , OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} .

- each R^{10} is independently:
 10 hydrogen, (C_1-C_3) alkyl, $C(=O)C_1-C_3$ alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

- each R^{11} is independently:
 hydrogen,
 C_1-C_6 alkyl,
 15 (D)aryl,
 (D)heteroaryl,
 $(CH_2)_6NR^8R^9$,
 $(CH_2)_6NR^8C(=O)C_1-C_6$ alkyl,
 $(CH_2)_6NR^8SO_2C_1-C_6$ alkyl,
 20 $(CH_2)_6SO_2NR^8R^9$,
 $(CH_2)_6(O)_4C_1-C_6$ alkyl,
 $(CH_2)_6(O)_4(CH_2)_6NR^8R^9COR^8$,
 $(CH_2)_6(O)_4(CH_2)_6NR^8SO_2R^8$,
 $(CH_2)_6(O)_4$ heterocyclyl or
 25 $(CH_2)_6(O)_4C_1-C_3$ alkyl (heterocyclyl); and
 wherein a is 2-4;

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-16-

5 each R^{1,2} is independently:

hydrogen,

C₁-C₃ alkyl,

(Diphenyl

C(O)C₁-C₃ alkyl,

10 C(O)phenyl,

SO₂-C₁-C₃ alkyl or

SO₂ phenyl;

D is a bond or -(CH₂)_n;

15 n is 0-5;

p is 0-5;

q is 0-1; and

r is 1-2.

The compound of the present invention as recited above, wherein R³ is phenyl

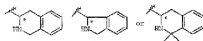
20 optionally para-substituted with chlorine, bromo, fluoro, azido, methoxy, benzoyloxy or acetyl.
The preferred R³ is phenyl para-substituted with chlorine, fluoro or methoxy.

The compound of the present invention as recited above, wherein R⁴ is

hydrogen.

The compound of the present invention as recited above, wherein -(CH₂)_n-T

25 is:



where * denotes a chiral carbon atom having a R or S configuration.

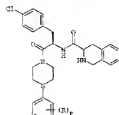
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-17-

5 The compound of the present invention as recited above, wherein L and L¹ are together onto and the chiral carbon has R configuration.

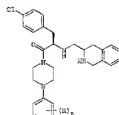
The preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula II.



(II)

10 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.

Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula III.



(III)

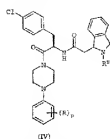
15 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.

WO 2004/09188

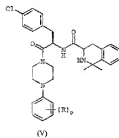
PCT/US02/0517

-18-

- 5 Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula IV,



- 10 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.
Yet another preferred embodiment of the present invention provides a compound of formula V,



- 15 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-19-

5 The compound of the present invention as recited above in formula II to V

wherein,

P is 0-5;

n is 0-8;

q is 0-1;

10 D is a bond or $-(CH_2)_p-$

R is independently:

hydrogen,

hydroxy,

cyano,

15 amino,

halo,

C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_1-C_4 haloalkyl,

20 $(D)C(O)R^9$,

$(D)C(O)OR^9$,

$(D)C(O)SR^9$,

$(D)C(O)butenyl$,

$(D)C(O)ethoxycetyl$,

25 $(D)C(O)NO^9D_2$,

$(D)NR^9D_2$,

$(D)NR^9COR^9$,

$(D)NR^9CONR^9D_2$,

$(D)NR^9C(O)OR^9$,

30 $(D)NR^9C_1R^9C_2NR^9D_2$,

$(D)NR^9C_1NR^9C_2NR^9D_2$,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-20-

- 5 (D)NR⁹(D₂)R⁹,
 (E)NR⁹(D₂)NR⁹₂,
 (F)NR⁹(CH₂)₄heterocyclyl,
 (G)NR⁹(CH₂)₄heterocycl,
 (H)OR⁹,
 10 OSO₂R⁹,
 (I)CO₂(C₁-C₇ cycloalkyl),
 (J)CO₂(CH₂)₄aryl,
 (K)CO₂(CH₂)₄heterocycl,
 (L)(O₂)₂(CH₂)₄ heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl
 15 containing a single nitrogen when quat,
 (M)SR⁹,
 (N)SO₂R⁹,
 (O)SO₂R⁹, or
 (P)SO₂NR⁹₂,
 20 wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heterocycl are
 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸,
 each R⁸ is independently:
 hydrogen,
 25 halo,
 oxo
 NR¹⁰₂,
 C₁-C₈ alkyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-21-

- 5 C₁-C₄ heteroalkyl,
C₁-C₄ alkoxy,
heterocyclyl,
hydroxy,
heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
10 nitrogen,
phenyl,
(D)COR⁹,
(D)C(O)OR⁹,
(D)C(O)OR⁹,
15 (D)C(O)OR⁹,
(D)C(O)OR⁹,
(D)SR⁹,
(D)SOR⁹ or
(D)RO₂R⁹,
20 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₃ alkyl,
NR¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰ and CR¹⁰;
each R⁹ is independently:

- 25 hydrogen,
C₁-C₃ alkyl,
C₁-C₄ heteroalkyl,
(D)C₁-C₃ cycloalkyl,
(D)alkyl, wherein alkyl being phenyl or naphthyl
30 heteroaryl or

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-23-

- 5 heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and
 wherein aryl, heterocaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C_1-C_8 alkyl,
 $N(R^{10})_2$, OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} ; and

- 10 each R^{10} is independently:

hydrogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $C(O)(C_1-C_8 alkyl, aryl)$ or C_3-C_7 cycloalkyl.

The compound of the present invention as recited above is formula IV,

wherein R^{10} is hydrogen or $(C_1-C_8)alkyl$.

The most preferred compound of the present invention is the compound listed

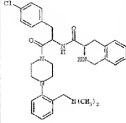
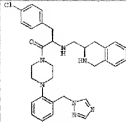
- 15 below:

Name of Compound	Structure of Compound
1-(D-Trc-4-((3-(4-chlorophenyl)-2-methylbutanoyl)amino-phenyl)-piperazine	

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-23-

Name of Compound	Structure of Compound
1-(2-Tro-4-Cl-D-Ph)-4-(2-dimethylaminoethyl)-phenyl-piperazine	
3-(4-chloro-phenyl)-2-[1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-ylmethyl)-amino]-1-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazin-1-yl]-propan-1-one	

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-74-

Name of Compounds	Structure of Compounds
N-(1-(4-chlorobenzoyl)-2-(4-(2-(isobutyl-methanesulfonyl-amino)-phenyl) piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-serinamide	

5

Also encompassed by the present invention is a pharmaceutical composition or formulation, which comprises a pharmaceutical carrier and at least one compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof. The pharmaceutical composition and/or formulation may optionally further include a second active ingredient selected from the group consisting of an anabolic agent, insulin, anabolic steroids, anabolic steroids, alpha-glucosidase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitor, vasopressin, diuretic, calcium channel blocking agent, beta-2 adrenergic receptor agonist, neuroleptic Y antagonist, phosphodiesterase V inhibitor, and an alpha-2 adrenergic receptor antagonist.

Yet another aspect of the present invention is a process of making a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomers thereof as recited above and a pharmaceutically acceptable carrier.

Yet another aspect of the present invention is a method of preventing or treating obesity or diabetic mellitus in mammals comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

Yet another aspect of the present invention is a method of preventing or treating male or female sexual dysfunction in mammals, more specifically the male or female

10

15

20

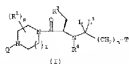
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-25-

- 5 actual dysfunction, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I.

Yet another aspect of the present invention is a process for preparing a compound of formula I.



- 10 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; CH_2 .



wherein R_1 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, Boc , Cbz , phenyl , FMOC or $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl})\text{phenyl}$;

- 15 Q represents a moiety



R is independently:

- 20 hydrogen,
hydroxyl,
cyano,
nitro.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-26-

- 5 halo,
 C₁-C₈ alkyl,
 C₂-C₈ alkoxy,
 C₁-C₄ haloalkyl,
 (D)C(O)R^D,
 10 (D)C(O)OR^D,
 (D)C(OSiR^D),
 (D)C(O)heterocycl,
 (D)C(O)heterocycl),
 (D)C(O)N(R^D)₂,
 15 (D)N(R^D)₂,
 (D)NR^DCOOR^D,
 (D)NR^DCON(R^D)₂,
 (D)NR^DCOCOOR^D,
 (D)NR^DCOCOOR^D,
 (D)NR^DC(O)N(R^D)₂,
 20 (D)NR^DC(O)N(R^D)₂,
 (D)NR^DSO₂R^D,
 (D)NR^DSO₂N(R^D)₂,
 (D)NR^D(CH₂)₆heterocycl),
 (D)NR^D(CH₂)₆heterocycl,
 25 (D)OR^D,
 OSiR^D,
 (D)O(CH₂)₆-C₇cycloalkyl),
 (D)O(CH₂)₆alkyl,
 (D)O(CH₂)₆heterocycl,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-27-

- 5 (D)(O)₁₋₂(C(R)₂)₂, heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl comprising a single nitrogen when q=1,
 (D)SR^{R⁹},
 (D)SO₂R^{R⁹},
 (D)SO₂R^{R⁹}, or
 10 (D)SO₂N(R^{R⁹})₂;
 wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^{R⁹};
- R³ is independently:
 15 hydrogen, CONH(C₁-C₈ alkyl), C₁-C₈ alkyl, (D)phenyl, (D)³-C₃-C₇ cycloalkyl or
 one, provided that one is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 which forms an amide bond;
- R³ is independently: aryl or thienyl;
 20 wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected
 from the group consisting of:
 cyano, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ haloalkyl and
 C₁-C₈ haloalkoxy;
- 25 R⁴ is independently:
 hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C(O)(R^{R⁹}), C(O)OR^{R⁹}, C₃-C₇ cycloalkyl or (CH₂)_n(C₁-C₈
 alkyl), wherein n is 2-8;

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-28-

- 5 each R^3 is independently:
 hydrogen,
 halo,
 oxo
 $NR^{10}R^{11}$
- 10 C_1-C_6 alkyl,
 $(D)C_3-C_6$ cycloalkyl,
 C_1-C_6 heteroalkyl,
 C_1-C_6 alkoxy,
 heteroaryl,
 hydroxy,
 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen,
 phenyl,
 $(D)COR^9$,
- 20 $(D)C(C)OR^9$
 $(D)OR^9$,
 $(D)OCOR^9$,
 $(D)OCO_2R^9$,
 $(D)SR^9$,
- 25 $(D)SOR^9$, or
 $(D)SO_2R^9$,
 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C_1-C_6 alkyl,
 $NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} .
- 30

WO 2004/09188

PCT/US02/0617

-29-

- 5 each R^9 is independently:
 hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_3-C_8 haloalkyl,
 (C_1-C_7) cycloalkyl,
 10 (Diaryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
 (D)heteroaryl or
 (D)heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen; and
 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 15 with one to three substituents selected from the group consisting of ran , C_1-C_8 alkyl,
 NR^{10} , OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} .
- each R^{10} is independently:
 hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1-C_8$ alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;
- 20 D is a bond or $-(\text{CH}_2)_q-$;
 n is 0-5;
 p is 0-5;
 q is 0-1; and
 25 r is 1-2;

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-30-

5 comprising the steps of:

a) reacting a compound having a structural formula 1,



with $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ wherein R^1 is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl and X is halo, in the presence of a catalyst and in benzene or a suitable organic solvent to give the compound of formula 2.



15 b) selectively acylating the compound of formula 2 in the presence of acetic anhydride to give a compound of formula 3,



WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-31-

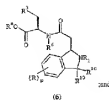
- 5 c) cyclizing the compound of formula 3 by Michael addition to give a compound of formula 4 or stereoisomers thereof,



- 10 d) coupling the compound of formula 4 or stereoisomers thereof, wherein R¹ of compound 4 is H, with a compound of formula 5,



- 15 wherein R² of compound 5 is C₁-C₈ alkyl, to give a compound of formula 6:



WO 02/09188

PCT/US00/0517

-32-

- 5 e) coupling the anion of formula 6, wherein R^1 is H, with a compound having a structure,



to afford the compound of formula 1.

The process of the present invention as recited above, wherein



in Step (a) is 2-benzoylbenzothioles.

- 10 The process of the present invention as recited above, wherein $CH_2=CH-C(O)OR$ in Step (a) is methylacrylate.

The process of the present invention as recited above, wherein the catalyst in Step (a) is selected from the group consisting of: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2/CuI$, $Pd(OAc)_2/PPh_3$, $Re_2(SiH_5)_2$, $Pd(PPh_3)_4Cl_2/SiH_5$ and $Pd(OAc)_2/P(O-i-Pr)_3$; and wherein the base in Step (a) is NR_3 wherein R is hydrogen or C_1-C_3 alkyl.

- 15 The process of the present invention as recited above, wherein the amine in Step (b) is selected from the group consisting of: benzylamine, alpha-methylbenzylamine and $BocNH_2$.

- 20 The process of the present invention as recited above, wherein the Step (b) further comprises reducing of intermediate (b) to compound (c) in the presence of reducing agent, the reducing agent being selected from the group consisting of: $NaCNBH_3$, $Na(OAc)_3BH_3$, $Ni(RH)_2/H_2$, and a combination of Et_3NH and TFA in CH_3CN or CH_2Cl_2 .

5 The process of the present invention as recited above, wherein the monoisomer of compound of formula 4 in Site (c) is a compound of formula 4a,



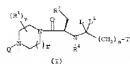
15 The process of the present invention as recited above, wherein the Step (a) further comprises deprotecting or protecting of the compound of formula (4) at NR₄

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-34-

- 5 Yet another aspect of the present invention is a process for preparing a compound of formula I,



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomeric form thereof, wherein

- 10 $-(CH_2)_2-(CH_2)_n-$ is



Q represents a moiety



R is independently:

- 15 hydrogen,
hydroxyl,
cyano,
nitro,
halo,
20 C₁-C₈ alkyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-36-

- 5 (DSDO) R^D , or
(DSDO) $N(R^D)_2$
wherein C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl are
optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^D ;
- 10 R^1 is independently:
hydrogen, CONH(C_1 - C_8 alkyl), C_1 - C_8 alkyl, (D)phenyl, (D) C_3 - C_7 cycloalkyl or
oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
which forms an amide bond;
- 15 R^2 is independently: aryl or thienyl;
wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected
from the group consisting of:
cyano, halo, C_1 - C_8 alkyl, (D) C_3 - C_7 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkenyl, C_1 - C_8 haloalkyl and
 C_1 - C_8 haloalkylory;
- 20 R^3 is independently:
hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, ClO(R^D), ClO(OR^D), C_3 - C_7 cycloalkyl or $(CH_2)_nO(C_1$ - C_8
alkyl), wherein n is 2-6;
- 25 each R^4 is independently:
hydrogen,
halo,
oxo
 $N(R^1O)_2$
- 30 C_1 - C_8 alkyl,
(D) C_3 - C_7 cycloalkyl,

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-37-

- 5 C₁-C₄ haloalkyl,
C₁-C₄ alkenyl,
heteroaryl,
hydroxy,
heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
10 nitrogen,
phenyl,
(D)COOR⁹,
(D)CO(OR)⁹,
(D)OR⁹,
15 (D)OCOR⁹,
(D)OCO₂R⁹,
(D)SR⁹,
(D)BOR⁹, or
(D)BO₂R⁹,
20 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₈ alkyl,
NOR¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,
each R⁹ is independently:
25 hydrogen,
C₁-C₈ alkyl,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
30 (D)heteroaryl or

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-38-

- 5 (D)heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and
wherein aryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
with one to three substituents selected from the group consisting of aio , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl,
10 NR^1R^2 , OR^1 , SR^1 and CO_2R^1 ;

each R^{10} is independently:

hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, aryl or $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl;

each R^{11} is independently, hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

- 15 D is a bond or $-(\text{CH}_2)_n-$;

n is 0-8;

p is 0-5;

q is 0-1; and

- 20 r is 1-2;

comprising the step of:

- a) acylating a compound of formula 1,



with an alcohol R^1OH to form a compound of formula 2,

- 25



WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-29-

5 wherein R^6 is C_1 - C_4 alkyl or (Diphenyl);

b) reacting a compound of formula 2 with $R^{12}CO_2R^{13}$ to form a compound of formula 3;



10 wherein R^{12} is independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

c) reacting a compound of formula 3 with an activating group to form a compound of formula 4;



15 wherein A is an activating group;

d) deoxygenating the compound of formula 4 by hydrogenation to afford a compound of formula 5;



20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-40-

- 5 e) optionally reacting the compound of formula 5 with an inorganic base to form a compound of formula 6;



wherein HA is an anion and M is a univalent cation,

- 10 f) resolving the compound of formula 5 or formula 6 to afford a chiral compound of formula 7;



wherein M is hydrogen; and R¹ is H or R²;

- 15 g) coupling the compound of formula 7 with a compound of formula 8;

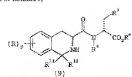


WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-41-

- 5 to afford a compound of formula 9,



; and

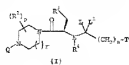
- b) coupling the compound of formula 9 with a compound having a



formula,

to afford a compound of formula 1.

- 10 Yet another aspect of the present invention is a process for preparing a compound of formula 1.



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

- 15 -C(L¹)-(CH₂)_n-F is:



WO 02/09188

PCT/US02/0517

42

5 Q represents a moiety:



R is independently:

- hydrogen,
hydroxy,
10 cyano,
nitro,
halo,
C₁-C₃ alkyl,
C₁-C₃ alkoxy,
15 C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C(O)R⁹,
(D)C(O)OR⁹,
(D)C(O)SR⁹,
(D)C(O)fluorenyl,
20 (D)C(O)fluorenylmethyl,
(D)C(O)NR⁹₂,
(D)NR⁹₂,
(D)NR⁹COOR⁹,
(D)NR⁹CONR⁹₂,
25 (D)NR⁹C(O)OR⁹,
(D)NR⁹C(R⁹)₂NR⁹,
(D)NR⁹C(=NR⁹)NR⁹₂,
(D)NR⁹O₂R⁹.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-43-

- 5 (D)Ni(C₂H₅O₂)₂(R²)₂,
 (D)NiR²(C₁₂H₂₅heterocyclyl),
 (D)NiR²(C₁₂H₂₅heterocycl),
 (D)SR²,
 (RO)₂R²,
 10 (D)(O)₄(C₂-C₇cycloalkyl),
 (D)(O)₄(C₂-C₇acyl),
 (D)(O)₄(C₂-C₇heterocycl),
 (D)(O)₄(CH₂)₂heterocycl, wherein heterocycl excludes a heterocycl
 containing a single nitrogen when q=1,
 15 (D)₂SR²,
 (D)₂OR²,
 (D)₂SO₂R², or
 (D)₂SO₂N(R²)₂;
 wherein C₁-C₈ alkyl, C₄-C₈ alkoxy, C₂-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocycl and heterocycl are
 20 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R²;
 R⁴ is independently:
 hydrogen, CONH(C₁-C₃ alkyl), C₁-C₈ alkyl, (D)phenyl, (D)₂C₂-C₇ cycloalkyl or
 oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 25 which forms an amide bond;
 R² is independently: aryl or thienyl;
 wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected
 from the group consisting of:

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

44

- 5 cyano, halo, C_1 - C_8 alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkyl and C_1 - C_4 haloalkoxy;

R^6 is independently:

- hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C(O)R⁹, COO(R⁹), C_3 - C_7 cycloalkyl or (CH₂)_n(C_1 - C_8 alkyl), wherein n is 2-8;

each R^8 is independently:

- hydrogen,
halo,
15 amino
N(R¹⁰)₂,
 C_1 - C_8 alkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 C_1 - C_4 haloalkyl,
20 C_1 - C_4 alkoxy,
heterocycl,
heterocyclo, wherein heterocycl excludes a heterocycl containing a single
nitrogen,
25 phenyl,
(D)COR⁹,
(D)(CO)OR⁹,
(D)OR⁹,
(D)OCCOR⁹,
30 (D)OCC(O)R⁹,
(D)SR⁹,

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-45-

- 5 (B)SO₂R⁹, or
 (B)SO₂R¹⁰,
 wherein: aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of: oxo, C₁-C₃ alkyl,
 NR¹⁰₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰;
- 10 each R⁹ is independently:
 hydrogen,
 C₁-C₈ alkyl,
 C₃-C₄ haloalkyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
- 15 (D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
 (D)heteroaryl or
 (D)heterocyclyl; wherein heterocyclyl includes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen; and
- 20 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of: oxo, C₁-C₃ alkyl,
 NR¹⁰₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰;
- each R¹⁰ is independently:
- 25 hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, C(O)(C₁-C₈) alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl;
- each R¹⁰ is independently: hydrogen or (C₁-C₃)alkyl;

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-46-

- 5 D is a bond or $-(CH_2)_n$;
 n is 0-8;
 p is 0-5;
 q is 0-1; and
 r is 1-2.

10

comprising the steps of:

- a) reacting a compound formula 1:



(1)

15

wherein X is halo, and R^1 is independently, hydrogen or C_1-C_4 alkyl, with $CN(CH_2CH_2)_4R^2$
 wherein R^2 is C_4-C_8 alkyl or benzyl to afford a compound of formula 2:



(2)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-47-

- 5 b) protecting the compound of formula 2 to form the compound of formula 3:



- 10 c) hydrogenating the compound of formula 3 to afford a compound of formula 4:



- 15 d) coupling the compound of formula 4 wherein R^{10} is hydrogen or R^{11} , with a compound of formula 5,



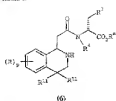
20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-48-

- 5 to afford a compound of formula 6.



- 9) coupling the compound of formula 6 with a compound having a



- 10 formula, to afford a compound of formula 1.

Throughout the instant application, the following terms have the indicated meanings:

- The term "alkyl," unless otherwise indicated, refers to those alkyl groups of a designated number of carbon atoms of either a straight or branched saturated configuration. Examples of "alkyl" includes, but are not limited to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and t-butyl, pentyl, hexyl, nonenyl, isooctyl and the like. Alkyl as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

- The term "alkenyl" means hydrocarbon chain of a specified number of carbon atoms of either a straight or branched configuration and having at least one carbon-carbon double bond, which may occur at any point along the chain, such as ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, viny, alkyl, 2-hutenyl and the like. Alkenyl as defined above may be

WO 02/09188

PCT/US02/0517

50

5 pyrimidinyl, and purinyl, conicalyl, iminothienyl, benzothiazinyl, benzoxazinyl, quinoline, isopirinoline and the like.

The "heterocyclyl" is defined as a aromaticyclic, bicyclic, or bicyclic ring of 5 to 14 carbon atoms which are saturated or partially saturated containing from one to four heteroatoms selected from N, O or S. The "heterocyclyl" includes "nitrogen containing heterocyclyl," which consist from one to four nitrogen atoms and optionally further contains one other heteroatom selected from O or S. Heterocyclyl as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiment recited above.

A mammal as used in this case includes a human and a warm-blooded animal such as a cat, a dog and the like.

15 The term "composition" or "formulation", as in pharmaceutical composition or formulation, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention (a compound of formula I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

The term "pharmaceutical" when used herein as an adjective means substantially non-toxic to the recipient animal.

25 The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other non-human animals such as warm-blooded animals each unit containing a predetermined quantity of active ingredient (a compound of formula I) calculated to produce the desired therapeutic effect in association with a suitable pharmaceutical carrier.

30 The term "treating" or "preventing" as used herein includes its generally accepted meanings, i.e., preventing, prohibiting, restraining, alleviating, ameliorating, slowing, stopping, or reversing the progression or severity of a pathological condition, or sequelae thereof as described herein.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-51-

- 3 "Erectile dysfunction" is a disorder involving the failure of a male mammal to achieve erection, ejaculation, or both. Symptoms of erectile dysfunction include an inability to achieve or maintain an erection, ejaculatory failure, premature ejaculation, inability to achieve an orgasm. An increase in erectile dysfunction is often associated with age and is generally caused by a physical disease or as a side effect of drug treatment.
- 10 "Female sexual dysfunction" encompasses, without limitation, conditions such as a lack of sexual desire and related arousal disorders, inhibited orgasm, lubrication difficulties, and vaginismus.
- Because certain compounds of the invention contain an acidic moiety (e.g., carboxy), the compound of formula I may exist as a pharmaceutical base addition salt thereof. Such salts include those derived from inorganic bases such as ammonium and alkali and alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates and the like, as well as salts derived from basic organic amines such as aliphatic and aromatic amines, aliphatic diamines, hydroxy alkanamines, and the like.
- Because certain compounds of the invention contain a basic moiety (e.g., amino), the compound of formula I may also exist as a pharmaceutical acid addition salt. Such salts include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, valfate, bisulfate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, dicumate, caprylate, acrylate, formate, molybdate, heptamolybdate, propionate, crotonate, nicotinate, succinate, malonate, sebacate, fumurate, malonate, 2-benzylo-1,4-dioxane, 3-hexyloxy-2,5-dioxane, benzoate, diethoxybenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phenylalanine, xyloxy-sulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, hippurate, 3-oxo-4-oxo-5-oxo-6-oxo-7-oxo-8-oxo-9-oxo-10-oxo-11-oxo-12-oxo-13-oxo-14-oxo-15-oxo-16-oxo-17-oxo-18-oxo-19-oxo-20-oxo-21-oxo-22-oxo-23-oxo-24-oxo-25-oxo-26-oxo-27-oxo-28-oxo-29-oxo-30-oxo-31-oxo-32-oxo-33-oxo-34-oxo-35-oxo-36-oxo-37-oxo-38-oxo-39-oxo-40-oxo-41-oxo-42-oxo-43-oxo-44-oxo-45-oxo-46-oxo-47-oxo-48-oxo-49-oxo-50-oxo-51-oxo-52-oxo-53-oxo-54-oxo-55-oxo-56-oxo-57-oxo-58-oxo-59-oxo-60-oxo-61-oxo-62-oxo-63-oxo-64-oxo-65-oxo-66-oxo-67-oxo-68-oxo-69-oxo-70-oxo-71-oxo-72-oxo-73-oxo-74-oxo-75-oxo-76-oxo-77-oxo-78-oxo-79-oxo-80-oxo-81-oxo-82-oxo-83-oxo-84-oxo-85-oxo-86-oxo-87-oxo-88-oxo-89-oxo-90-oxo-91-oxo-92-oxo-93-oxo-94-oxo-95-oxo-96-oxo-97-oxo-98-oxo-99-oxo-100-oxo-101-oxo-102-oxo-103-oxo-104-oxo-105-oxo-106-oxo-107-oxo-108-oxo-109-oxo-110-oxo-111-oxo-112-oxo-113-oxo-114-oxo-115-oxo-116-oxo-117-oxo-118-oxo-119-oxo-120-oxo-121-oxo-122-oxo-123-oxo-124-oxo-125-oxo-126-oxo-127-oxo-128-oxo-129-oxo-130-oxo-131-oxo-132-oxo-133-oxo-134-oxo-135-oxo-136-oxo-137-oxo-138-oxo-139-oxo-140-oxo-141-oxo-142-oxo-143-oxo-144-oxo-145-oxo-146-oxo-147-oxo-148-oxo-149-oxo-150-oxo-151-oxo-152-oxo-153-oxo-154-oxo-155-oxo-156-oxo-157-oxo-158-oxo-159-oxo-160-oxo-161-oxo-162-oxo-163-oxo-164-oxo-165-oxo-166-oxo-167-oxo-168-oxo-169-oxo-170-oxo-171-oxo-172-oxo-173-oxo-174-oxo-175-oxo-176-oxo-177-oxo-178-oxo-179-oxo-180-oxo-181-oxo-182-oxo-183-oxo-184-oxo-185-oxo-186-oxo-187-oxo-188-oxo-189-oxo-190-oxo-191-oxo-192-oxo-193-oxo-194-oxo-195-oxo-196-oxo-197-oxo-198-oxo-199-oxo-200-oxo-201-oxo-202-oxo-203-oxo-204-oxo-205-oxo-206-oxo-207-oxo-208-oxo-209-oxo-210-oxo-211-oxo-212-oxo-213-oxo-214-oxo-215-oxo-216-oxo-217-oxo-218-oxo-219-oxo-220-oxo-221-oxo-222-oxo-223-oxo-224-oxo-225-oxo-226-oxo-227-oxo-228-oxo-229-oxo-230-oxo-231-oxo-232-oxo-233-oxo-234-oxo-235-oxo-236-oxo-237-oxo-238-oxo-239-oxo-240-oxo-241-oxo-242-oxo-243-oxo-244-oxo-245-oxo-246-oxo-247-oxo-248-oxo-249-oxo-250-oxo-251-oxo-252-oxo-253-oxo-254-oxo-255-oxo-256-oxo-257-oxo-258-oxo-259-oxo-260-oxo-261-oxo-262-oxo-263-oxo-264-oxo-265-oxo-266-oxo-267-oxo-268-oxo-269-oxo-270-oxo-271-oxo-272-oxo-273-oxo-274-oxo-275-oxo-276-oxo-277-oxo-278-oxo-279-oxo-280-oxo-281-oxo-282-oxo-283-oxo-284-oxo-285-oxo-286-oxo-287-oxo-288-oxo-289-oxo-290-oxo-291-oxo-292-oxo-293-oxo-294-oxo-295-oxo-296-oxo-297-oxo-298-oxo-299-oxo-300-oxo-301-oxo-302-oxo-303-oxo-304-oxo-305-oxo-306-oxo-307-oxo-308-oxo-309-oxo-310-oxo-311-oxo-312-oxo-313-oxo-314-oxo-315-oxo-316-oxo-317-oxo-318-oxo-319-oxo-320-oxo-321-oxo-322-oxo-323-oxo-324-oxo-325-oxo-326-oxo-327-oxo-328-oxo-329-oxo-330-oxo-331-oxo-332-oxo-333-oxo-334-oxo-335-oxo-336-oxo-337-oxo-338-oxo-339-oxo-340-oxo-341-oxo-342-oxo-343-oxo-344-oxo-345-oxo-346-oxo-347-oxo-348-oxo-349-oxo-350-oxo-351-oxo-352-oxo-353-oxo-354-oxo-355-oxo-356-oxo-357-oxo-358-oxo-359-oxo-360-oxo-361-oxo-362-oxo-363-oxo-364-oxo-365-oxo-366-oxo-367-oxo-368-oxo-369-oxo-370-oxo-371-oxo-372-oxo-373-oxo-374-oxo-375-oxo-376-oxo-377-oxo-378-oxo-379-oxo-380-oxo-381-oxo-382-oxo-383-oxo-384-oxo-385-oxo-386-oxo-387-oxo-388-oxo-389-oxo-390-oxo-391-oxo-392-oxo-393-oxo-394-oxo-395-oxo-396-oxo-397-oxo-398-oxo-399-oxo-400-oxo-401-oxo-402-oxo-403-oxo-404-oxo-405-oxo-406-oxo-407-oxo-408-oxo-409-oxo-410-oxo-411-oxo-412-oxo-413-oxo-414-oxo-415-oxo-416-oxo-417-oxo-418-oxo-419-oxo-420-oxo-421-oxo-422-oxo-423-oxo-424-oxo-425-oxo-426-oxo-427-oxo-428-oxo-429-oxo-430-oxo-431-oxo-432-oxo-433-oxo-434-oxo-435-oxo-436-oxo-437-oxo-438-oxo-439-oxo-440-oxo-441-oxo-442-oxo-443-oxo-444-oxo-445-oxo-446-oxo-447-oxo-448-oxo-449-oxo-450-oxo-451-oxo-452-oxo-453-oxo-454-oxo-455-oxo-456-oxo-457-oxo-458-oxo-459-oxo-460-oxo-461-oxo-462-oxo-463-oxo-464-oxo-465-oxo-466-oxo-467-oxo-468-oxo-469-oxo-470-oxo-471-oxo-472-oxo-473-oxo-474-oxo-475-oxo-476-oxo-477-oxo-478-oxo-479-oxo-480-oxo-481-oxo-482-oxo-483-oxo-484-oxo-485-oxo-486-oxo-487-oxo-488-oxo-489-oxo-490-oxo-491-oxo-492-oxo-493-oxo-494-oxo-495-oxo-496-oxo-497-oxo-498-oxo-499-oxo-500-oxo-501-oxo-502-oxo-503-oxo-504-oxo-505-oxo-506-oxo-507-oxo-508-oxo-509-oxo-510-oxo-511-oxo-512-oxo-513-oxo-514-oxo-515-oxo-516-oxo-517-oxo-518-oxo-519-oxo-520-oxo-521-oxo-522-oxo-523-oxo-524-oxo-525-oxo-526-oxo-527-oxo-528-oxo-529-oxo-530-oxo-531-oxo-532-oxo-533-oxo-534-oxo-535-oxo-536-oxo-537-oxo-538-oxo-539-oxo-540-oxo-541-oxo-542-oxo-543-oxo-544-oxo-545-oxo-546-oxo-547-oxo-548-oxo-549-oxo-550-oxo-551-oxo-552-oxo-553-oxo-554-oxo-555-oxo-556-oxo-557-oxo-558-oxo-559-oxo-560-oxo-561-oxo-562-oxo-563-oxo-564-oxo-565-oxo-566-oxo-567-oxo-568-oxo-569-oxo-570-oxo-571-oxo-572-oxo-573-oxo-574-oxo-575-oxo-576-oxo-577-oxo-578-oxo-579-oxo-580-oxo-581-oxo-582-oxo-583-oxo-584-oxo-585-oxo-586-oxo-587-oxo-588-oxo-589-oxo-590-oxo-591-oxo-592-oxo-593-oxo-594-oxo-595-oxo-596-oxo-597-oxo-598-oxo-599-oxo-600-oxo-601-oxo-602-oxo-603-oxo-604-oxo-605-oxo-606-oxo-607-oxo-608-oxo-609-oxo-610-oxo-611-oxo-612-oxo-613-oxo-614-oxo-615-oxo-616-oxo-617-oxo-618-oxo-619-oxo-620-oxo-621-oxo-622-oxo-623-oxo-624-oxo-625-oxo-626-oxo-627-oxo-628-oxo-629-oxo-630-oxo-631-oxo-632-oxo-633-oxo-634-oxo-635-oxo-636-oxo-637-oxo-638-oxo-639-oxo-640-oxo-641-oxo-642-oxo-643-oxo-644-oxo-645-oxo-646-oxo-647-oxo-648-oxo-649-oxo-650-oxo-651-oxo-652-oxo-653-oxo-654-oxo-655-oxo-656-oxo-657-oxo-658-oxo-659-oxo-660-oxo-661-oxo-662-oxo-663-oxo-664-oxo-665-oxo-666-oxo-667-oxo-668-oxo-669-oxo-670-oxo-671-oxo-672-oxo-673-oxo-674-oxo-675-oxo-676-oxo-677-oxo-678-oxo-679-oxo-680-oxo-681-oxo-682-oxo-683-oxo-684-oxo-685-oxo-686-oxo-687-oxo-688-oxo-689-oxo-690-oxo-691-oxo-692-oxo-693-oxo-694-oxo-695-oxo-696-oxo-697-oxo-698-oxo-699-oxo-700-oxo-701-oxo-702-oxo-703-oxo-704-oxo-705-oxo-706-oxo-707-oxo-708-oxo-709-oxo-710-oxo-711-oxo-712-oxo-713-oxo-714-oxo-715-oxo-716-oxo-717-oxo-718-oxo-719-oxo-720-oxo-721-oxo-722-oxo-723-oxo-724-oxo-725-oxo-726-oxo-727-oxo-728-oxo-729-oxo-730-oxo-731-oxo-732-oxo-733-oxo-734-oxo-735-oxo-736-oxo-737-oxo-738-oxo-739-oxo-740-oxo-741-oxo-742-oxo-743-oxo-744-oxo-745-oxo-746-oxo-747-oxo-748-oxo-749-oxo-750-oxo-751-oxo-752-oxo-753-oxo-754-oxo-755-oxo-756-oxo-757-oxo-758-oxo-759-oxo-760-oxo-761-oxo-762-oxo-763-oxo-764-oxo-765-oxo-766-oxo-767-oxo-768-oxo-769-oxo-770-oxo-771-oxo-772-oxo-773-oxo-774-oxo-775-oxo-776-oxo-777-oxo-778-oxo-779-oxo-780-oxo-781-oxo-782-oxo-783-oxo-784-oxo-785-oxo-786-oxo-787-oxo-788-oxo-789-oxo-790-oxo-791-oxo-792-oxo-793-oxo-794-oxo-795-oxo-796-oxo-797-oxo-798-oxo-799-oxo-800-oxo-801-oxo-802-oxo-803-oxo-804-oxo-805-oxo-806-oxo-807-oxo-808-oxo-809-oxo-810-oxo-811-oxo-812-oxo-813-oxo-814-oxo-815-oxo-816-oxo-817-oxo-818-oxo-819-oxo-820-oxo-821-oxo-822-oxo-823-oxo-824-oxo-825-oxo-826-oxo-827-oxo-828-oxo-829-oxo-830-oxo-831-oxo-832-oxo-833-oxo-834-oxo-835-oxo-836-oxo-837-oxo-838-oxo-839-oxo-840-oxo-841-oxo-842-oxo-843-oxo-844-oxo-845-oxo-846-oxo-847-oxo-848-oxo-849-oxo-850-oxo-851-oxo-852-oxo-853-oxo-854-oxo-855-oxo-856-oxo-857-oxo-858-oxo-859-oxo-860-oxo-861-oxo-862-oxo-863-oxo-864-oxo-865-oxo-866-oxo-867-oxo-868-oxo-869-oxo-870-oxo-871-oxo-872-oxo-873-oxo-874-oxo-875-oxo-876-oxo-877-oxo-878-oxo-879-oxo-880-oxo-881-oxo-882-oxo-883-oxo-884-oxo-885-oxo-886-oxo-887-oxo-888-oxo-889-oxo-890-oxo-891-oxo-892-oxo-893-oxo-894-oxo-895-oxo-896-oxo-897-oxo-898-oxo-899-oxo-900-oxo-901-oxo-902-oxo-903-oxo-904-oxo-905-oxo-906-oxo-907-oxo-908-oxo-909-oxo-910-oxo-911-oxo-912-oxo-913-oxo-914-oxo-915-oxo-916-oxo-917-oxo-918-oxo-919-oxo-920-oxo-921-oxo-922-oxo-923-oxo-924-oxo-925-oxo-926-oxo-927-oxo-928-oxo-929-oxo-930-oxo-931-oxo-932-oxo-933-oxo-934-oxo-935-oxo-936-oxo-937-oxo-938-oxo-939-oxo-940-oxo-941-oxo-942-oxo-943-oxo-944-oxo-945-oxo-946-oxo-947-oxo-948-oxo-949-oxo-950-oxo-951-oxo-952-oxo-953-oxo-954-oxo-955-oxo-956-oxo-957-oxo-958-oxo-959-oxo-960-oxo-961-oxo-962-oxo-963-oxo-964-oxo-965-oxo-966-oxo-967-oxo-968-oxo-969-oxo-970-oxo-971-oxo-972-oxo-973-oxo-974-oxo-975-oxo-976-oxo-977-oxo-978-oxo-979-oxo-980-oxo-981-oxo-982-oxo-983-oxo-984-oxo-985-oxo-986-oxo-987-oxo-988-oxo-989-oxo-990-oxo-991-oxo-992-oxo-993-oxo-994-oxo-995-oxo-996-oxo-997-oxo-998-oxo-999-oxo-1000-oxo-1001-oxo-1002-oxo-1003-oxo-1004-oxo-1005-oxo-1006-oxo-1007-oxo-1008-oxo-1009-oxo-1010-oxo-1011-oxo-1012-oxo-1013-oxo-1014-oxo-1015-oxo-1016-oxo-1017-oxo-1018-oxo-1019-oxo-1020-oxo-1021-oxo-1022-oxo-1023-oxo-1024-oxo-1025-oxo-1026-oxo-1027-oxo-1028-oxo-1029-oxo-1030-oxo-1031-oxo-1032-oxo-1033-oxo-1034-oxo-1035-oxo-1036-oxo-1037-oxo-1038-oxo-1039-oxo-1040-oxo-1041-oxo-1042-oxo-1043-oxo-1044-oxo-1045-oxo-1046-oxo-1047-oxo-1048-oxo-1049-oxo-1050-oxo-1051-oxo-1052-oxo-1053-oxo-1054-oxo-1055-oxo-1056-oxo-1057-oxo-1058-oxo-1059-oxo-1060-oxo-1061-oxo-1062-oxo-1063-oxo-1064-oxo-1065-oxo-1066-oxo-1067-oxo-1068-oxo-1069-oxo-1070-oxo-1071-oxo-1072-oxo-1073-oxo-1074-oxo-1075-oxo-1076-oxo-1077-oxo-1078-oxo-1079-oxo-1080-oxo-1081-oxo-1082-oxo-1083-oxo-1084-oxo-1085-oxo-1086-oxo-1087-oxo-1088-oxo-1089-oxo-1090-oxo-1091-oxo-1092-oxo-1093-oxo-1094-oxo-1095-oxo-1096-oxo-1097-oxo-1098-oxo-1099-oxo-1100-oxo-1101-oxo-1102-oxo-1103-oxo-1104-oxo-1105-oxo-1106-oxo-1107-oxo-1108-oxo-1109-oxo-1110-oxo-1111-oxo-1112-oxo-1113-oxo-1114-oxo-1115-oxo-1116-oxo-1117-oxo-1118-oxo-1119-oxo-1120-oxo-1121-oxo-1122-oxo-1123-oxo-1124-oxo-1125-oxo-1126-oxo-1127-oxo-1128-oxo-1129-oxo-1130-oxo-1131-oxo-1132-oxo-1133-oxo-1134-oxo-1135-oxo-1136-oxo-1137-oxo-1138-oxo-1139-oxo-1140-oxo-1141-oxo-1142-oxo-1143-oxo-1144-oxo-1145-oxo-1146-oxo-1147-oxo-1148-oxo-1149-oxo-1150-oxo-1151-oxo-1152-oxo-1153-oxo-1154-oxo-1155-oxo-1156-oxo-1157-oxo-1158-oxo-1159-oxo-1160-oxo-1161-oxo-1162-oxo-1163-oxo-1164-oxo-1165-oxo-1166-oxo-1167-oxo-1168-oxo-1169-oxo-1170-oxo-1171-oxo-1172-oxo-1173-oxo-1174-oxo-1175-oxo-1176-oxo-1177-oxo-1178-oxo-1179-oxo-1180-oxo-1181-oxo-1182-oxo-1183-oxo-1184-oxo-1185-oxo-1186-oxo-1187-oxo-1188-oxo-1189-oxo-1190-oxo-1191-oxo-1192-oxo-1193-oxo-1194-oxo-1195-oxo-1196-oxo-1197-oxo-1198-oxo-1199-oxo-1200-oxo-1201-oxo-1202-oxo-1203-oxo-1204-oxo-1205-oxo-1206-oxo-1207-oxo-1208-oxo-1209-oxo-1210-oxo-1211-oxo-1212-oxo-1213-oxo-1214-oxo-1215-oxo-1216-oxo-1217-oxo-1218-oxo-1219-oxo-1220-oxo-1221-oxo-1222-oxo-1223-oxo-1224-oxo-1225-oxo-1226-oxo-1227-oxo-1228-oxo-1229-oxo-1230-oxo-1231-oxo-1232-oxo-1233-oxo-1234-oxo-1235-oxo-1236-oxo-1237-oxo-1238-oxo-1239-oxo-1240-oxo-1241-oxo-1242-oxo-1243-oxo-1244-oxo-1245-oxo-1246-oxo-1247-oxo-1248-oxo-1249-oxo-1250-oxo-1251-oxo-1252-oxo-1253-oxo-1254-oxo-1255-oxo-1256-oxo-1257-oxo-1258-oxo-1259-oxo-1260-oxo-1261-oxo-1262-oxo-1263-oxo-1264-oxo-1265-oxo-1266-oxo-1267-oxo-1268-oxo-1269-oxo-1270-oxo-1271-oxo-1272-oxo-1273-oxo-1274-oxo-1275-oxo-1276-oxo-1277-oxo-1278-oxo-1279-oxo-1280-oxo-1281-oxo-1282-oxo-1283-oxo-1284-oxo-1285-oxo-1286-oxo-1287-oxo-1288-oxo-1289-oxo-1290-oxo-1291-oxo-1292-oxo-1293-oxo-1294-oxo-1295-oxo-1296-oxo-1297-oxo-1298-oxo-1299-oxo-1300-oxo-1301-oxo-1302-oxo-1303-oxo-1304-oxo-1305-oxo-1306-oxo-1307-oxo-1308-oxo-1309-oxo-1310-oxo-1311-oxo-1312-oxo-1313-oxo-1314-oxo-1315-oxo-1316-oxo-1317-oxo-1318-oxo-1319-oxo-1320-oxo-1321-oxo-1322-oxo-1323-oxo-1324-oxo-1325-oxo-1326-oxo-1327-oxo-1328-oxo-1329-oxo-1330-oxo-1331-oxo-1332-oxo-1333-oxo-1334-oxo-1335-oxo-1336-oxo-1337-oxo-1338-oxo-1339-oxo-1340-oxo-1341-oxo-1342-oxo-1343-oxo-1344-oxo-1345-oxo-1346-oxo-1347-oxo-1348-oxo-1349-oxo-1350-oxo-1351-oxo-1352-oxo-1353-oxo-1354-oxo-1355-oxo-1356-oxo-1357-oxo-1358-oxo-1359-oxo-1360-oxo-1361-oxo-1362-oxo-1363-oxo-1364-oxo-1365-oxo-1366-oxo-1367-oxo-1368-oxo-1369-oxo-1370-oxo-1371-oxo-1372-oxo-1373-oxo-1374-oxo-1375-oxo-1376-oxo-1377-oxo-1378-oxo-1379-oxo-1380-oxo-1381-oxo-1382-oxo-1383-oxo-1384-oxo-1385-oxo-1386-oxo-1387-oxo-1388-oxo-1389-oxo-1390-oxo-1391-oxo-1392-oxo-1393-oxo-1394-oxo-1395-oxo-1396-oxo-1397-oxo-1398-oxo-1399-oxo-1400-oxo-1401-oxo-1402-oxo-1403-oxo-1404-oxo-1405-oxo-1406-oxo-1407-oxo-1408-oxo-1409-oxo-1410-oxo-1411-oxo-1412-oxo-1413-oxo-1414-oxo-1415-oxo-1416-oxo-1417-oxo-1418-oxo-1419-oxo-1420-oxo-1421-oxo-1422-oxo-1423-oxo-1424-oxo-1425-oxo-1426-oxo-1427-oxo-1428-oxo-1429-oxo-1430-oxo-1431-oxo-1432-oxo-1433-oxo-1434-oxo-1435-oxo-1436-oxo-1437-oxo-1438-oxo-1439-oxo-1440-oxo-1441-oxo-1442-oxo-1443-oxo-1444-oxo-1445-oxo-1446-oxo-1447-oxo-1448-oxo-1449-oxo-1450-oxo-1451-oxo-1452-oxo-1453-oxo-1454-oxo-1455-oxo-1456-oxo-1457-oxo-1458-oxo-1459-oxo-1460-oxo-1461-oxo-1462-oxo-1463-oxo-1464-oxo-1465-oxo-1466-oxo-1467-oxo-1468-oxo-1469-oxo-1470-oxo-1471-oxo-1472-oxo-1473-oxo-1474-oxo-1475-oxo-1476-oxo-1477-oxo-1478-oxo-1479-oxo-1480-oxo-1481-oxo-1482-oxo-1483-oxo-1484-oxo-1485-oxo-1486-oxo-1487-oxo-1488-oxo-1489-oxo-1490-oxo-1491-oxo-1492-oxo-1493-oxo-1494-oxo-1495-oxo-1496-oxo-1497-oxo-1498-oxo-1499-oxo-1500-oxo-1501-oxo-1502-oxo-1503-oxo-1504-oxo-1505-oxo-1506-oxo-1507-oxo-1508-oxo-1509-oxo-1510-oxo-1511-oxo-1512-oxo-1513-oxo-1514-oxo-1515-oxo-1516-oxo-1517-oxo-1518-oxo-1519-oxo-1520-oxo-1521-oxo-1522-oxo-1523-oxo-1524-oxo-1525-oxo-1526-oxo-1527-oxo-1528-oxo-1529-oxo-1530-oxo-1531-oxo-1532-oxo-1533-oxo-1534-oxo-1535-oxo-1536-oxo-1537-oxo-1538-oxo-1539-oxo-1540-oxo-1541-oxo-1542-oxo-1543-oxo-1544-oxo-1545-oxo-1546-oxo-1547-oxo-1548-oxo-1549-oxo-1550-oxo-1551-oxo-1552-oxo-1553-oxo-1554-oxo-1555-oxo-1556-oxo-1557-oxo-1558-oxo-1559-oxo-1560-oxo-1561-oxo-1562-oxo-1563-oxo-1564-oxo-1565-oxo-1566-oxo-1567-oxo-1568-oxo-1569-oxo-1570-oxo-1571-oxo-1572-oxo-1573-oxo-1574-oxo-1575-oxo-1576-oxo-1577-oxo-1578-oxo-1579-oxo-1580-oxo-1581-oxo-1582-oxo-1583-oxo-1584-oxo-1585-oxo-1586-oxo-1587-oxo-1588-oxo-1589-oxo-1590-oxo-1591-oxo-1592-oxo-1593-oxo-1594-oxo-1595-oxo-1596-oxo-1597-oxo-1598-oxo-1599-oxo-1600-oxo

WO 02/09188

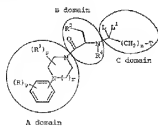
PCT/US02/0517

-52-

5 Utility

Compounds of formula I are effective as melanocortin receptor modulators, particularly as agonists of the human MC-4 receptor. As melanocortin receptor agonists, the compounds of formula I are useful in the treatment of diseases, disorders or conditions responsive to the activation of one or more of the melanocortin receptors including, but not limited to, MC-1, MC-2, MC-3, MC-4, and MC-5. Diseases, disorders or conditions responsive to treatment with a MC-4 agonist include those mentioned above and those described in WO 00/74679, the teachings of which are herein incorporated by reference. In particular, diseases, disorders or conditions responsive to treatment with a MC-4 agonist include obesity or diabetes mellitus, male or female sexual dysfunction, more specifically erectile dysfunction.

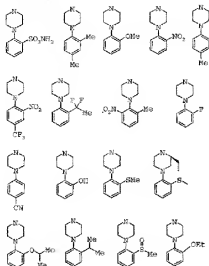
When describing various aspects of the present compounds of formula I, the terms "A domain", "B domain" and "C domain" are used below. This domain concept is illustrated below:



55

The following listing provides some examples "A domain", "B domain" and "C domain" of the compound of formula I. These listings are provided as illustrative purposes and as such are not meant to be limiting.

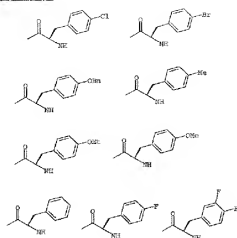
Examples of A domain:



WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-54-

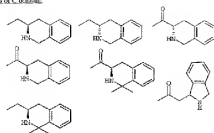
5 Examples of R⁴ domain:

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-53-

5 Examples of C-8-alkyl



Formulation

- The compound of formula I is preferably formulated in a unit dosage form prior to administration. Accordingly the present invention also includes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a suitable pharmaceutically acceptable carrier.
- The present pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the formulations of the present invention, the active ingredient (a compound of formula I) is usually mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semisolid or liquid material which acts as a vehicle, excipient or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, capsules, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (in a solid or in a liquid medium), soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-56-

- 5 Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, magnesium, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propylhydroxybenzoates, tals, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents. The compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient.
- 10 **Dosage.**
- 15 The specific dose administered is determined by the particular circumstances surrounding each situation. These circumstances include, the route of administration, the prior medical history of the recipient, the patho-logical condition or symptoms being treated, the severity of the condition/symptom being treated, and the age and sex of the recipient.
- 20 Additionally, it would be understood that the therapeutic dosage administered can be determined by the physician in the light of the relevant circumstances.
- Generally, an effective intratumor daily dose of a compound of formula I is about 1, 5, 10, 15, or 20 mg. Typically, an effective maximum dose is about 500, 100, 60, 50, or 40 mg. The suitable dose may be determined in accordance with the standard practice in the medical arts of "dose titrating" the recipient, which involves administering a low dose of the compound initially and then gradually increasing the dose until the desired therapeutic effect is observed.
- 25

WO 02/09188

PCT/US02/0617

-57-

5 Route of Administration

The compounds may be administered by a variety of routes including the oral, rectal, transdermal, subcutaneous, topical, intravenous, intramuscular or intranasal routes.

10 Combination Therapy

Compounds of formula I may be used in combination with other drugs that are used in the treatment of the diseases or conditions for which compounds of formula I are useful. Such other drugs may be administered by a route and in an amount commonly used

- therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of formula I. When a compound of formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmacological composition containing such other drugs in addition to the compound of formula I is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients in addition to a compound of formula I. Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of formula I, either administered separately or in the same pharmaceutical composition, include but are not limited to:

- (a) insulin sensitizers including (i) $\text{PPAR}\gamma$ agonists such as the glitazones (e.g., troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, NUC-555, BRL-49633 and the like) and compounds disclosed in WO/97/27857, WO/97/28118, WO 97/28137 and WO/97/27847, (ii) biguanides such as metformin and phenformin;
- (b) insulin or insulin analogues;
- (c) sulfonylureas such as tolbutamide and glyburide;
- (d) α -glucosidase inhibitors (such as acarbose);
- (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), (ii) peptide analogs (cholesterylamine, colanipal and a dimethylaminoethyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinic alcohol nicotinic acid or a salt thereof, (iv) proliferative-activator receptor agonists such as fenofibric acid derivatives (perifibrone, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), (v) inhibitors of cholesterol absorption such as β -sitosterol and acyl

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-56-

- 5 CcA cholesterol acyltransferase inhibitors such as melinamide, (vi) probucol, (vii) vitamin E, and (viii) thyronamides;
- (f) PPAR δ agonists such as those disclosed in WO97/28149,
- (g) antileptin compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, and β -3 adrenergic receptor agonists;
- 10 (h) feeding behavior modifying agents such as neuropeptide Y antagonists (e.g., neuropeptide Y5) as disclosed in WO 97/30683, WO 97/20830, WO 97/20831, WO 97/20832 and WO 97/20833;
- (i) PPAR δ agonists as described in WO 97/36579,
- (j) PPAR γ antagonists as described in WO97/0813,
- 15 (k) steroid receptor inhibitors, such as flutamide and bicalutamide,
- (l) growth hormone secretagogues such as MC-3677, and
- (m) agents useful in the treatment of male and/or female sexual dysfunction, such as phosphodiesterase V inhibitors including sildenafil and tadalafil, and α -2 adrenergic receptor antagonists including phentolamine mesylate and doxapamine receptor agonists, such as apocapnia.
- 20

Biological Assays

A. Binding Assay

- The radioligand binding assay is used to identify competitive inhibitors of
- 25 G25-NIPQ-MSH binding to cloned human MC3T3 using membranes from stably transfected human embryonic kidney (HEK) 293 cells.
- HEK 293 cells transfected with human or rat melanocortin receptors are grown either as adherent monolayers or suspension cultures. Monolayer cells are grown in roller bottle cultures at 37°C and 5% CO $_2$ atmosphere in a 3 L mixture of Dulbecco's modified
- 30 Eagle medium (DMEM) and Ham's F12 containing 25 mM L-glucose, 100 units/ml penicillin G, 100 microgram/ml streptomycin, 250 units/ml amphotericin B, 300 microgram/ml putrescine and supplemented with 5% fetal bovine serum. Monolayer cells are adapted to suspension culture (Berg et al., *Biochemistry* Vol. 18, No.6, 1999) and are grown

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-59-

- 5 in either spinner or shaker flasks (37°C and 7.5% CO₂/air overlay) in a modified DMEM/12 medium containing 0.1 mM CaCl₂, 2% equine serum and 100 microgram/ml sodium heparin to prevent cell aggregation. Cells are harvested by centrifugation, washed in PBS, and pellets are stored frozen at -80°C until membrane preparations.

- The cell pellets are resuspended in 10 volumes of membrane preparation buffer (i.e., 1 g pellet to 10 ml buffer) having the following composition: 50 mM Tris pH 7.5 @ 4°C, 250 mM sucrose, 1 mM MgCl₂, Complete EDTA-free protease inhibitor tablet (Boehringer Mannheim), and 24 micromolar/ml D-Nis-1 (Sigma, St. Louis, MO). The cells are homogenized with a motor-driven dounce using 20 strokes, and the homogenate is centrifuged at 38,000 x g at 4°C for 40 minutes. The pellet are resuspended in membrane preparation buffer at a concentration of 2.5-7.5 mg/ml and 1 milliliter aliquots of membrane homogenates are quickly frozen in liquid nitrogen and then stored at -80°C.

- Solutions of a compound of formula LOO9 picomolar to 30 micromolar or unlabelled NDP-α-MSH (1 picomolar to 100 nanomolar) are added to 150 microliters of membrane binding buffer to yield final concentrations (listed in parentheses). The membrane binding buffer has the following composition: 25 mM HEPES pH 7.5; 10 mM CaCl₂, 0.3% BSA. One hundred fifty microliters of membrane binding buffer containing 0.5-3.0 microgram membrane protein is added, followed by 50 nanomolar [¹²⁵I]-NDP-α-MSH to final concentration of 500 picomolar. Additionally, fifty micromolar SPA beads (5 mg/ml) are added and the resulting mixture is agitated briefly and incubated for 16 hours at r.t. The radioactivity is quantified in a Wallac TriLux Microplate Scintillation counter. IC₅₀ values obtained in competition assays are converted to affinity constants (K_a values) using the Cheng-Prusoff equation: K_a=IC₅₀/(1 + DOK_i).

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-60-

5 B. Functional Assay:

Functional cell based assays are developed to discriminate agonists and antagonists.

Agonist Assay: BHK 293 cells stably expressing a human melanocortin receptor (see e.g., Yang, et al., *Mol Endocrinol*, 11(3): 774-80, 1997) are dissociated from tissue culture flasks using a trypsin/EDTA solution (0.25%, Life Technologies, Rockville, MD). Cells are collected by centrifugation and resuspended in DMEM (Life Technologies, Rockville, MD) supplemented with 15% L-glutamine and 0.5% fetal bovine serum. Cells are counted and diluted to 4×10^5 /ml.

- 15 A compound of formula I is diluted in dimethylsulfoxide (DMSO) (3×10^{-5} to 3×10^{-10} M final concentrations) and 0.05 volume of compound solution is added to 0.95 volume of cell suspension; the final DMSO concentration is 0.5%. After incubation at 37°C/5% CO₂ for 3 hours, cells are lysed by addition of luciferin solution (50 mM Tris, 1 mM MgCl₂, 0.2 % Triton-X100, 5 mM DTT, 500 micromolar Coenzyme A, 150 micromolar ATP, and 440 micromolar luciferase) to quantify the activity of the reporter gene luciferase, an indirect measurement of intracellular cAMP production.

- 20 Luciferase activity is measured from the cell lysate using a Wallac Victor 2 luminometer. The amount of luciferin production which results from a compound of formula I is compared to that amount of luciferin produced in response to NDP- α -MSH, defined as a 100% agonist, to obtain the relative efficacy of a compound. The EC₅₀ is defined as the compound concentration that results in half maximal stimulation, when compared to its own maximal level of stimulation.

- Antagonist Assay:** Antagonist activity is defined as the ability of a compound to block human production in response to NDP- α -MSH. Concentration-response curves are generated for NDP- α -MSH in the absence and presence of a fixed concentration of a solution of a compound of formula I ($10 \times K_d$ from binding assays). Suspensions of MCR-expressing cells are prepared and are incubated with NDP- α -MSH and compound solutions for 3 hours as described above. The assay is terminated by the addition of luciferin reagent and luciferase

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-61-

- 5 production is quantified. Antagonist potency is determined from the rightward shift of the EC_{50} value in the absence of a compound of formula I using the equation: $K_a = \text{Concentration of Antagonist} / (EC_{50}/EC_{50} - 1)$.

Whole Cell cAMP Accumulation Assay

10 Compound Preparation

- In the agonist assay, the compounds are prepared as 10mM and NDP- α -MSH (control) as 33.3 μ M stock solutions in 100 % DMSO. These are serially diluted on 100 % DMSO. The compound plate is further diluted 1:200 in compound dilution buffer (HBSS 692, 1 mM Ascorbic Acid, 1 mM EDTA, 0.6% DMSO, 0.1% BSA). The final concentration range being 10 μ M-100 pM for compound and 33.33 nM-0.3 pM for control in 0.5 % DMSO. Transfer 20 μ l from this plate into four PET 96-well plates (all assays are performed in duplicate for each receptor).

Cell Culture and Cell Stimulation

- HEK 293 cells stably transfected with the MCR and MC1R were grown in DMEM containing 10% FBS and 1% Antibiotic/Antimycotic Solution. On the day of the assay the cells were detached with enzyme free cell dissociation solution and resuspended in cell buffer (HBSS-692, 0.1% BSA, 10 mM HEPES) at 1 x 10⁶ cells/ml. Add 40 μ l of cells/well to the PET 96-well plates containing 20 microliter diluted compound and control. Incubate @ 37°C in a waterbath for 30 minutes. Stop the assay by adding 50 μ l Quench

- 25 Buffer (50 mM Na Acetate, 0.25 % Tris X-400).

Radioassay Binding Assays

- Radioassay binding assays were run in SPA buffer (50mM Sodium Acetate, 0.1% BSA). The beads, antibody and radioligand were diluted as SPA buffer to provide 250,000 vials for each 96 well plate. To each quenched assay well was added 100 microliter cocktail containing 33.33 microliter of beads, 33.33 microliter antibody and 33.33 microliter ¹²⁵I-cAMP. This was based on a final concentration of 6.3 nM beads, 0.65 % anti-pig antibody and 64 pM of ¹²⁵I-cAMP (containing 25000-50000 CPM) in a final assay

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-62-

- 5 volume of 200 microliters. The plates were counted in a Wallac Microbeta counter after a 12-hour incubation.

The data was converted to pmole cAMP using a standard curve assayed under the same conditions. The data was analyzed using Activity Base software to generate relative potencies (EC50) and percent relative efficacy data to NDP-alpha-MSL.

10 C. In vivo Food Intake Model:

1) Daily Food Intake: Male Long-Evans rats are injected

intracerebroventricularly (ICV) with a test compound in 5 microliters of 50% polyphosphoglycolactone cerebrospinal fluid one hour prior to onset of dark cycle (12 hours). Food intake is determined by subtracting the food weight remaining after 24 hours from food weight just prior to ICV injection.

- 15 2) Open Calorimetry: Male Long-Evans rats are administered test compound by subcutaneous injection, intramuscular injection, intravenous injection, intraperitoneal injection, ICV injection, or by oral gavage between 0 and 5 hours after the onset of the dark cycle. Rats are placed into a calorimetry chamber and the volume of oxygen consumed and volume of carbon dioxide exhaled are measured each hour for 24 hours. Food intake is measured for the 24 hour period as described in C.1). Locomotor activity is measured when the rat breaks a series of infrared laser beams within the calorimeter. These measurements permit calculation of energy expenditure, respiratory quotient and energy balance.

- 20 3) Food intake and metabolic data: Male C57BL/6J mice are maintained on a high fat diet (60% fat calories) for 6-8 weeks from 4 weeks of age are dosed intraperitoneally with a compound of formula I. Food intake and body weight are measured over an eight day period. Biochemical parameters relating to obesity, including leptin, insulin, triglycerides, free fatty acid, cholesterol and serum glucose levels are determined.

30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-63-

5 D. Rat Ex Copula Assay:

Sexually mature male C57BL/6J Sprague-Dawley (SD) rats (over 60 days old) are used with the prepuce ligament surgically removed to prevent retraction of the penis back into the penile sheath during the ex copula evaluations. Animals receive food and water *ad lib* and are kept on a normal light/dark cycle. Studies are conducted during the

- 10 light cycle.
- 1) Conditioning to Stimulus Required for Ex Copula Reflex Tests: This conditioning takes about 4 days. Day 1, the animals are placed in a deshielded restrainer and left for 15 - 30 minutes. Day 2, the animals are restrained in a supine position in the restrainer for 15 - 30 minutes. Day 3, the animals are restrained in the supine position with the penile sheath retracted for 15 - 30 minutes. Day 4, the animals are restrained in the

15 supine position with the penile sheath retracted until penile responses are observed. Some animals require additional days of conditioning before they are completely acclimated to the procedures; non-responders are removed from further evaluation. After any handling or evaluation, animals are given a treat to ensure positive reinforcement.

- 20 2) Ex Copula Reflex Tests: Rats are gently restrained in a supine position with their anterior torso placed inside a cylinder of adequate size to allow for normal head and paw protruding. For a 400-500 gram rat, the diameter of the cylinder is approximately 8

cm. The lower torso and hind limbs are restrained with a non-adhesive material (vetrap). An additional piece of vetrap with a hole in it, through which the glass pane will be placed, is

- 25 fastened over the animal to maintain the penile sheath in a retracted position. Penile responses will be observed, typically around ex copula genital reflex tests. Typically, a series of penile erections will occur spontaneously within a few minutes after sheath retraction. The types of normal reflexogenic erection responses include elongation,

engorgement, and flip. An elongation is classified as an extension of the penile body.

- 30 Flare-up is a dilation of the penile body. A flip is defined as an intense erection where the dorsal margin of the glass pane momentarily flares open to form a cup. A flip is a distention of the penile body.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-54-

- 5 Baseline and/or vehicle evaluations are conducted to determine how and if an animal will respond. Some animals have a long duration until the first response while others are non-responders altogether. During this baseline evaluation, latency to first ataxic gait, number and type of responses are recorded. The testing time frame is 15 minutes after the first response.
- 10 After a minimum of 1 day between evaluations, these same animals are administered a compound of formula I at 20 mg/kg and evaluated for pentile reflexes. All evaluations are videotaped and scored later. Data are collected and analyzed using paired 2 tailed t-tests to compare baseline and/or vehicle evaluations to drug treated evaluations for individual animals. Groups of a minimum of 4 animals are utilized to reduce variability.
- 15 Positive reference controls are included in each study to assure the validity of the study. Animals can be dosed by a number of routes of administration depending on the nature of the study to be performed. The routes of administration includes intravenous (IV), intraperitoneal (IP), subcutaneous (SC) and intracerebral ventricular (ICV).
- 20 **F. Model of Female Sexual Dysfunction:**
- Recent assays relevant to female sexual receptivity include the behavioral model of lordosis and direct observations of copulatory activity. There is also a neuroendocrine reflex model in which the centrally mediated rate for ascending orgasm in both male and female rats. There are other established neural models of female sexual dysfunction are described in McKenna, et al., *Am. J. Physiol.*, (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 37) R1275-R1283, 1991; McKenna, et al., *Pharm. Biochem. Behav.*, 40:151-156, 1990; and Trishinski, et al., *Brain Res.*, 359:194-207, 1985.

WO 02/09188

PCT/US02/0617

-65-

5 Preparation of the Compounds of the Invention

Preparation of the compounds of the present invention may be carried out via sequential or convergent synthetic routes. The skilled artisan will recognize that, in general, the three domains of a compound of formula I are connected via amide bonds. The B and C domains are optionally connected via a peptide or partially reduced amide bond (e.g., via reductive amination). The skilled artisan can, therefore, readily envision numerous routes and methods of connecting the three domains via standard peptide coupling reaction conditions.

- The phrase "standard peptide coupling reaction conditions" means coupling a carboxylic acid with an amine using an acid activating agent such as EDC, 15 diisylchobutylcarbodiimide, and benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate in a inert solvent such as DCM in the presence of a catalyst such as HOBT. The uses of protective groups for amines and carboxylic acids to facilitate the desired reaction and minimize undesired reactions are well documented. Conditions required to remove protecting groups which may be present can be found in *Cornett, et al., Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991.

- 20 CBZ, Boc and PMOC protecting groups are used extensively in the synthesis, and their removal conditions are well known to those skilled in the art. For example, removal of CBZ groups can be achieved by catalytic hydrogenation with hydrogen in the presence of a noble metal or its oxide such as palladium on activated carbon in a protic solvent such as ethanol. In cases where catalytic hydrogenation is contraindicated by the presence of other potentially reactive functionality, removal of CBZ can also be achieved by treatment with a solution of hydrogen bromide in acetic acid, or by treatment with a solution of TFA and dimethylsulfoxide. Removal of Boc-protecting groups is carried out in a solvent such as methylene chloride, methanol or ethyl acetate with a strong acid such as TFA or HCl or hydrogen chloride gas.

25 The compounds of formula I, when exist as a diastereomeric mixture, may be separated into diastereomerically pure or enantiomerically pure fractions from a suitable solvent such as methanol, ethyl acetate or a mixture thereof. The pair of enantiomers

WO 02/09188

PCT/US02/0517

66

- 5 that obtained may be separated into individual diastereomers by conventional means by using an optically active acid as a resolving agent. Alternatively, any enantiomer of a compound of the formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration.

- 10 The compounds of the present invention can be prepared according to the procedure of the following schemes and examples, which may further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. The compounds illustrated in the examples are, however, not to be construed as forming the only genus that is contained in the present invention.

- 15 In the Schemes, Preparations and Examples below, various reagent symbols and abbreviations have the following meanings:

- | | | |
|----|--------|--|
| 20 | BINAP | 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| | Boc | t-butyloxycarbonyl |
| | CBZ | benzyloxycarbonyl |
| | DCM | dichloromethane |
| | DEAD | diethyl azodicarboxylate |
| | DEAD | diisopropyl azodicarboxylate |
| | DEEA | diisopropylethylamine |
| | DMAP | 4-dimethylamino pyridine |
| 25 | DME | N,N-dimethylformamide |
| | DMSO | dimethylsulfoxide |
| | eq. | equivalent(s) |
| | EDC | 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide HCl |
| | ESI-MS | electrospray ion-mass spectrometry |
| | Et | ethyl |
| 30 | EtOAc | ethyl acetate |
| | FMOC | 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl |
| | HAU | O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate |

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-67-

5	HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
	HOBT	1-hydroxybenzotriazole hydrate
	HPLC	high performance liquid chromatography
	HRMS	high resolution mass spectrometry
10	h (eV)	hertz(eV)
	LRMS	low resolution mass spectrometry
	Me	methyl
	Ms	methylsulfonyl
15	NOM	4-methyl oxazepine
	Pd(dba) ₂	tetrakis(dibenzylideneacetone) dipalladium(0)
	Ph	phenyl
	Phc	phenylalanine
20	Pr	propyl
	rt	room temperature
	TMAF	tetrabutylammonium fluoride
	TBS	tert-butyldimethylsilyl
25	TFA	trifluoroacetic acid
	TFA	trifluoromethane
	THF	tetrahydrofuran
	Tlc	1,2,5,6-tetrahydriquinoline-5-carboxylic acid
	TLC	thin-layer chromatography

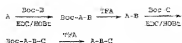
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

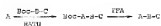
-58-

5 Reaction Scheme 1, Coupling Procedure

Procedure 1



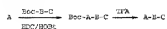
Procedure 3



Procedure 3



Procedure 4



Procedure 5



- 10 In coupling procedure 1, an appropriate A domain (e.g., piperazine) is coupled to B domain (e.g., D-Boc-p-Chl-Phe-OH) in the presence of EDC/HOBt followed by Boc deprotection. The coupled AB compound is then coupled to an appropriate C domain followed by deprotection of Boc group and salt formation. Alternatively when C domain is

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-60-

5 not protected with Boc group, the final compound can be obtained without the deprotection step.

In coupling procedure 2, an appropriate A domain (e.g., piperidine) is coupled to an appropriate BC domain in the presence of HATU followed by deprotection of Boc group and salt formation. Alternatively, when BC domain is not protected with Boc group, the final compound can be obtained without the deprotection step.

10 In coupling procedure 3, an appropriate AB domain is coupled to an appropriate C domain in the presence of EDC/HOBt followed by deprotection of Boc group and salt formation.

In coupling procedure 4, an appropriate FC domain is coupled to an appropriate A domain in the presence of EDC/HOBt followed by deprotection of Boc group and salt formation. Alternatively, when C domain is not protected with Boc group, the final compound can be obtained without the deprotection step.

In coupling procedure 5, an appropriate AB domain is coupled to an appropriate C domain in the presence of HATU followed by deprotection of Boc group salt formation.

20 For coupling of A with Boc-3, EDC/HOAT, EDC/HOBt or DCC/HOBt can be used.

Generally, the starting material of Boc-protected piperidine (A domain) can be deprotected in the presence of $\text{TiAc}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$, HCl/EtOAc , $\text{HCl}/\text{dioxane}$, or PCl_5 in $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ with or without a cation scavenger, such as dimethyl sulfoxide (DMS) before being subjected to the coupling procedure. It can be freeze-dried before being subjected to the coupling procedure or in some cases used as the salt.

25 A suitable solvent such as CH_2Cl_2 , DMF, THF or a mixture of the above solvents can be used for the coupling procedure. Suitable base includes triethylamine (TEA), diisopropylethyl amine (DIEA), N-methylmorpholine, collidine, or 2,6-lutidine. Base may not be needed when EDC/HOBt is used.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-70-

5 Generally after the reaction is completed, the reaction mixture can be diluted with an appropriate organic solvent, such as EtOAc, CH₂Cl₂, or Et₂O, which is then washed with aqueous solutions, such as water, HCl, NaHSO₄, bicarbonate, NaH₂PO₄, phosphate buffer (pH 7), brine or any combination thereof. The reaction mixture can be concentrated and then be partitioned between an appropriate organic solvent and an aqueous solution. The
 10 reaction mixture can be concentrated and subjected to chromatography without aqueous workup.

Protecting group such as Boc or CBZ, FMOC, CF₃CO and R₂P(O)-C can be deprotected in the presence of TFA/CH₂Cl₂, HCl/EtOAc, HCl dioxane, HCl to MeOH/Et₂O, NH₄MeOH, or TBAF with or without a cation scavenger, such as fluoroalcohols, ethane thiol, and dimethyl sulfoxide (DMS). The deprotected mixture can be used as the resulting salt or are
 15 flocculated by dissolving in CH₂Cl₂ and washing with aqueous bicarbonate or aqueous NaOH. The deprotected mixture can also be freedbase by ion exchange chromatography.

The compounds of the present invention can be prepared as salt, such as TFA, hydrochloride or succinate salt by using known standard methods.

20

Reaction Schemes for Preparation of "A Domain"

The A domain of the present invention, as provided, may be prepared from commercially available starting materials via known chemical transformations. The preparation of A domain of the compound of the present invention is illustrated in the reaction scheme below.

25

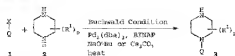
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-71-

5 Reaction Scheme of "A Domain"

Reaction Scheme 2: Buchwald

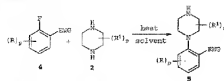


10 X = halo; and Q = aryl

As shown in Reaction Scheme 2, the "A domain" of the compounds of the present invention can be prepared by coupling halo-substituted aryl 1 (Q-Q) with piperazines 2 in the presence of *trans*-(dibenzylideneacetone) dipalladium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 1,1'-Bis(2-diphenylphosphino)

naphthalene (BINAP) and sodium *t*-butoxide (NaOtBu) or cesium carbonate (Cs_2CO_3) in an organic solvent such as toluene at a suitable temperature. More detailed examples of A Domain preparation are described below.

20 Reaction Scheme 3: SNAr

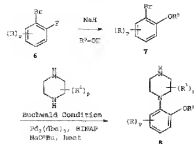


ZWG = electron withdrawing group

As shown in Reaction Scheme 3, the "A domain" of the compounds of the present invention can be prepared by heating appropriately substituted fluoro-aryl compounds 4 and piperazines 2 neat or with an appropriate solvent and with or without an appropriate base.

Reaction Scheme 4: S_NAr followed by Buchwald

10



WO 2004/09188

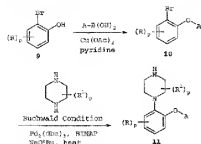
PCT/US02/0517

-73-

- 5 As shown in Reaction Scheme 4, the "A domain" of the compounds of the present invention can be prepared by heating 1-bromo-2-fluorobenzene 6 with various alcohols (R^3 -OH) in the presence of NaH to give ortho-substituted bromobenzene 7 which can then be subjected to Buchwald conditions as shown in Reaction Scheme 4 above.

10 **Reaction Scheme 5:**

Copper mediated O arylation of 2-bromophenol with aryl boronic acids followed by Buchwald.



- 15 A is aryl or heteroaryl.

- As shown in Reaction Scheme 5, the "A domain" of the compounds of the present invention can be prepared by heating 2-bromophenol 9 with various aryl and heteroaryl boronic acids (R^3 -OH) in the presence of CuI (MeCN)₂ and pyridine to give ortho-substituted bromobenzene 10 which can then be subjected to Buchwald conditions.
- 20

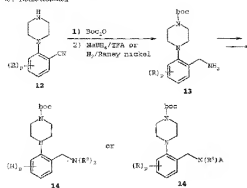
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-74-

5 Reaction Scheme 6: Benzylamines

6A Nitride reduction



$\Lambda = \text{SO}_3\text{R}^A, \text{SO}_2\text{N(R}^A)_2, \text{C(O)R}^A, \text{C(O)OR}^A, \text{C(O)SR}^A, \text{C(O)N(R}^A)_2$ and etc.

10

As shown in Reaction Scheme 6A, the "A domain" of the compounds of present invention can be prepared by reducing the nitrile of O-cyano-phenyl-piperazine **12** to the corresponding benzyl amine **13** with either NaBH₄ and TFA or H₂ and Raney catalyst.

15

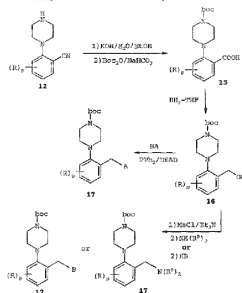
Benzyl amine **13** can be transformed to other benzyl amine derivatives **14** using various methods known to the skilled artisan.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-75-

- 5 GB. From benzylic alcohol via nitronobis or via acrylate



A = acidic heteroaryl, silyl, amide and etc.

B = basic heteroaryl, heterocyclic and etc.

10

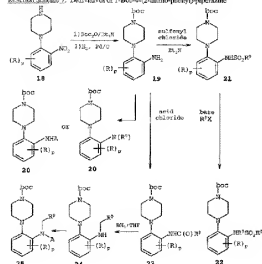
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-76-

5 As shown in Reaction Scheme 60, the "A domain" of the compounds of
 patent invention can be prepared by hydrolyzing the nitrile of (2-cyano-phenyl) piperazine
 12 to the corresponding carboxylic acid 15 with KOH followed by reduction to benzyl
 alcohol 16 with $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Benzyl alcohol 16 can be transformed to benzyl azides 17 either
 using Mitsunobu conditions or by activating the alcohol as the mesylate followed by
 10 nucleophilic displacement.

Reaction Scheme 7: Derivatives of 1-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine



WO 02/09188

PCT/US02/0517

-11-

- 5 A = SO_2R^1 , $\text{SO}_2\text{N(R}^2)_2$, $\text{C(OR}^2)_2$, $\text{C(OOR}^2)_2$, $\text{C(OR}^2)_2$, $\text{C(OOR}^2)_2$, $\text{C(OR}^2)_2$ and etc.

As shown in Reaction Scheme 7, the "A domain" of the compounds of present invention can be prepared from 1-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine **19** which is prepared from 4-(2-amino-phenyl)-piperazine **18** by Boc protection followed by site reduction. 1-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine **19** can be transformed to other sulfate derivatives **20** using various methods known to the skilled artisans. Sulfonamides **21** could be prepared from 1-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine **19** by reaction with various sulfonyl chlorides. The resulting sulfonamides **21** could then be deprotected with NaH or K_2CO_3 in DMF followed by alkylation with various alkyl halides (R^3X) to afford alkylated sulfonamides **22**. 1-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine could also be cyclized with various acid chlorides to give acetamides **23**. The acetamides **23** could be reduced with BH_3 TBE to give alkyl amines **24** which can be transformed to other amine derivatives **25** using various methods known to the skilled artisan.

20

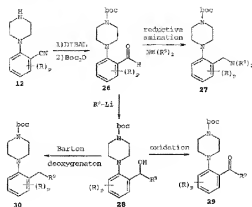
25

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-78-

5 Reaction Scheme 8: Derivatives of 2-(N-Boc-piperidin-1-yl)-benzaldehyde



As shown in Reaction Scheme 8, the "A domain" of the compounds of present invention can be prepared by reducing the nitrile of (2-cyano-phenyl)-piperidine 12 to the corresponding aldehyde 26 with DIBAL. Aldehyde 26 can be transformed to benzyl amines 27 by reductive amination with various amines including nitrogen containing heterocycles. These benzyl amines 27 can be transformed to other amine derivatives using various methods known to the skilled artisan.

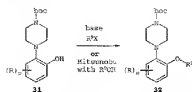
Aldehyde 26 can also be reacted with various organofunctional groups (including bihedral aryl and heteroaryl groups) to give alcohols 28. The alcohol can be oxidized to give ketones 29 or removed by Barton deoxygenation to give 30.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

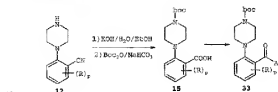
-79-

5 **Reaction Scheme 9:** Derivatives of 1-Boc-4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine



As shown in Reaction Scheme 9, "A domain" of the compounds of present
 invention can be prepared by reacting 1-Boc-4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazine **31** with a base
 10 and an alkyl halide (RX) or subjected to Mitsunobu conditions with $R'OH$ to give other-
 substituted aryl piperazines **32**.

Reaction Scheme 10: Derivatives of 1-Boc-4-(2-carboxy-phenyl)-piperazine



15

A = heterocyclyl, $N(R^P)_2$, OR^P or SR^P and etc.

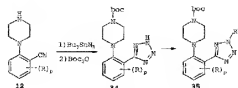
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-30-

- 5 As shown in Reaction Scheme 10, "A domain" of the compounds of present invention can be prepared by hydrolyzing the nitrile of (2-cyano-phenyl)-piperazine **12** to the corresponding carboxylic acid **15** with KOH followed by transformation to other carboxylic acid derivatives **33** using various methods known to the skilled artisan.

10 Reaction Scheme 11: Tetrazoles



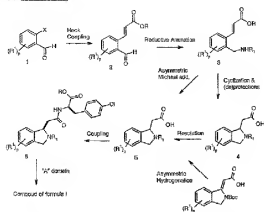
- As shown in Reaction Scheme 11, "A domain" of the compounds of present invention can be prepared by reacting the nitrile of (2-cyano-phenyl)-piperazine **12** with tetrazolyl azide to give tetrazoles **34**. The tetrazoles can be further transformed to **35** using various methods known to the skilled artisan.

The present invention also provides a novel process for preparing certain intermediates and/or compounds of the invention as shown in Reaction Schemes 12-14.

20

-81-

5 Reaction Scheme 12:



As shown in Reaction Scheme 12, a convergent synthesis of a key intermediate (5) via a Heck coupling, followed by a reductive amination, a ring cyclization and a resolution has been developed. Also, alternate asymmetric approaches including asymmetric Michael addition and asymmetric hydrogenation have also been developed to prepare components of the invasion and/or intermediate thereof.

As shown in Reaction Scheme 12, the intermediate compounds of the present invention may be prepared from 2-bromobenzaldehyde or substituted analog thereof.

Preferred starting material is 2-bromobenzaldehyde or substituted analog thereof. Preferred Heck coupling of 2-bromobenzaldehyde 1 with, for example, methyl acrylate, provided α , β -unsaturated aryl esters 2, which undergo reductive amination to give amides, 3 (or carbamates where R_1 is, for example, Boc). Various Heck coupling

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-82-

5 reagents and conditions were found suitable to effect the coupling reaction. Suitable catalysts and ligands include $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TPP}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{PPh}_3/\text{Bu}_4\text{NBr}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O}-\text{t-Bu})_3$. Suitable solvent or solvent systems for the Heck coupling reaction include DMF, toluene and ethyl acetate. More preferred here is triethylamine.

Reductive amination of the aldehyde functionality of 2 to amine is

10 accomplished in good yields by reaction with benzylamine or alpha-methylbenzylamine in acidic conditions, followed by in situ reduction of the iminium ion with NaCNBH_3 at about pH 5. Other reducing agents including $\text{Na}(\text{BH}_3)\text{Ac}$ and NaBH_3Ac may also be used to effect reduction of the iminium amine. Interestingly, the resulting amine immediately cyclized to the isoindoline compounds under the same acidic conditions for the reduction.

15 Direct preparation of compound 4 may also be effected by use of BocNH_2 instead of benzylamine in the reductive amination step. Screening of various reducing agents demonstrated that the combination of Et_3SiH and TFA in CH_2CN represents the preferred method for effecting reductive amination using BocNH_2 .

20 The *N*-Boc isoindolincarboxylic acid 5 may also be prepared from 3 as the carbamate, by an intermediate Michael addition and ester hydrolysis. The resolution of the isoindolincarboxylic acids 4 by crystallization afforded enantiopure compounds 5.

Two alternate asymmetric approaches have also been developed for the synthesis of isoindolincarboxylic acid 5, i.e., asymmetric Michael addition and asymmetric hydrolysis. In the asymmetric Michael addition approach, alpha-methylbenzyl amine is used as a chiral auxiliary to induce the enantioselectivity. In the asymmetric hydrolysis approach, compound 4' could be converted to 5 stereoselectively in the presence of chiral ligands.

30 Finally the coupling of the unsaturated 5 with the "B" domain piece, i.e., D-C α -Thr to afford compound 6 ("BC" piece) is accomplished by standard amino acid-coupling reactions such as, for example, by the use of EDC or EDCI or other activating agents in the presence of triethylamine or dimethylaminopyridine (DMAP). The product (6) is then coupled with an "A" domain piece to afford the target MCR agonist compound of formula 1 by coupling reactions known to one of skill in the art.

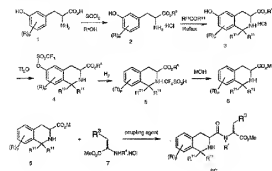
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-83-

- 5 Preferably, the isomide or other "C" domain piece is coupled to an "A/R" coupled domain piece to form the component of formula I

Reaction Scheme 13:



- As shown in Reaction Scheme 13, en-tyrosine ester or esters, including
 activated esters thereof, may be synthesized by forming the acid halide followed by
 nucleophilic displacement of halide by the alkyl group from an alcohol, i.e., methanol or
 ethanol. Where dimethyl carbonate or other halide source is used, the product may be isolated as
 15 the acid addition salt (7). The resulting ester (7) is subjected to a Fried-Crafts reaction by
 heating with a suitable ketone or aldehyde in refluxing conditions. For example, an
 unsubstituted isopropylidene ketone (3) may be formed by employing formaldehyde in the
 pletic-Spangier reaction. On the other hand, a para-dimethyl substituted isopropylidene
 20 wherein R¹ is methyl, may be formed by using acetone as the ketone source and solvent.

WO 02/09188

PCT/US00/0517

-84-

- 5 Other less reactive substituents may be substituted as the R¹¹ group for the practice of the present invention.

The product isopropylamine (3) may be isolated preferably as the acid addition salt. When *m*-tyrosine is used as the starting material, the free hydroxyl group is removed first by protection/activation with a good leaving group such as, for example, reaction with triflic anhydride (trifluoroacetic anhydride) or methanesulfonyl acid to form the triflate or mesylate in the presence of a base. The triflate is a preferred group used to set up the compound (3) for deoxygenation because of the extra electron withdrawing effect of the trifluoromethoxy substituent. The deoxygenation reaction is effected by hydrogenation at pressures of about 20psi. The product (4) may be isolated as the acid addition salt. The product (4) is hydrolyzed under basic conditions to afford the acid salt. Suitable bases for the above hydrolysis include aqueous sodium hydroxide, potassium hydroxide and sodium lithium hydroxide. The reaction is preferably performed in a mixture of aqueous and organic solvents. An excellent timing addition of base may be regulated (i.e., less than about 35°C) to avoid overheating or "runaway reactions." The reaction product may be isolated by aqueous work up. Alternatively, the entire mixture may be concentrated and washed with organic solvents to afford the desired product (6) after crystallization.

The product (6) is then reacted with a "B" deuterio substrate such as, for example, 4-ethoxy-2-phosphorylalanine as described previously and in the experimental section. The resulting "BC" conjugation product is then reacted with an "A" deuterio group to form the respective compound of formula I. Alternatively, the product (6) may be reacted with an "AB" deuterio conjugation product to afford a compound of formula I.

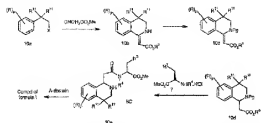
Use of skill is aware that certain protection and deprotection of amino acids in Reaction Scheme 13, to form the carbamate, substituted amine or free amine at the isopropylamide moiety are possible and contemplated as within the scope of this invention. Unless otherwise specified, reagents and procedures for effecting the reactions described herein are known to one of skill in the art and may be found in general reference texts such as *Advanced Organic Chemistry* by J. March, 5th edition, Wiley Interscience Publishers, New York, NY, and references therein.

In an alternate procedure, the isopropylidene product i.e., compound (3) or (5) including their N-protected analogs may be resolved by reaction with a resolving agent such as for example, L-tartaric acid, dehydroabietylamine or other resolving agents known to one of skill in the art.

Alternatively, asymmetric analogs of product (6) may be prepared by using asymmetric starting materials. For example, L-DOPA may be used in place of *m*-tyrosine ester in reactions essentially similar to those described and illustrated in Reaction Scheme 13, and in the examples, to afford the asymmetric analog of compound (6).

Tetrahydroquinoline acetic acid derivatives may be prepared and utilized as shown in Reaction Scheme 14 below:

Reaction Scheme 14:



As shown in Reaction Scheme 14, a compound of formula 10a wherein X is halogen, preferably bromine or chlorine, and R and R' are as defined previously, and which is obtained commercially or prepared from commercial starting materials is reacted with cyanomethylphenylazotate to afford a compound of formula 10b. The compound of formula 10b may be protected as the compound 10c with a suitable protecting group (Pg) and then subjected to hydrogenolysis conditions including for example anisometric hydrogenolysis to

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-36-

- 5 form a compound of formula 10c, which may be chiral (depending on hydrogenation conditions, i.e., asymmetric versus non-asymmetric hydrogenation). The compound of formula 10c is stereoisomer thereof, is reacted with a B-domain piece such as, for example, 4-chloro-D-phenyl to afford a BC piece (10d). The compound of formula 10c is then reacted with an A-domain piece to afford a compound of formula 1. The details of the specific reaction steps are similar to or analogous to reactions taught herein, and in the experimental section. Furthermore, one of skill in the art is aware of the fact that intermediate reactions as hydrolysis and deprotection may be necessary to achieve optimum yields in certain steps of the scheme as shown. One of skill in the art is also aware of further common manipulations such as N-acylation, or N-acylation, and acylations on the benzene ring to afford other compounds of formula 1.

The following describes the detailed examples of A-Domain preparation.

Preparation 1A (Backbone Using NaDBU)

(R)-3-methyl-2-methoxythiophenylpiperazine



- 20 2-Iodoethanoic acid (200 mg, 1.48 mmol), (R)-2-methylpiperazine (185 mg, 1.85 mmol), Poly(Pho), (32 mg, 0.35 mmol), BDNAP (11 mg, 0.66 mmol), sodium *t*-butoxide (200 mg, 2.08 mmol) and anhydrous toluene (2 ml) were combined in a 15 ml round-bottomed flask. The atmosphere in the flask was evacuated and flushed with nitrogen (3 x). The mixture was lowered into an oil bath heated to 100°C. After heating for about 1.2 hours, the mixture was cooled, diluted with ethyl acetate (100 ml), filtered through Celite, and concentrated to a crude oil (285 mg). The oil was loaded onto an isian exchange column, and the column was flushed with methanol (100 ml), and then with 2 M trimethylammonium

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

87-

- 5 (100 ml). The basic methanol solution was concentrated to an oil (250 mg). The oil was further purified by flash chromatography using 19:1 dichloromethane:0.5 M ammonium/methanol as eluent to yield the final product (160 mg, 58%) as an oil. LRMS (ESI+): 223.0 (M+1)

- 10 Preparation 2A (Racemate) using CuCl₂
4-(2-Benzyloxycarbonyl-phenyl)-piperidine



- 15 HOBt (2.72 g, 10.08 mmol), DEPFA (3.52 ml, 20.16 mmol), 2-bromo-
benzoic acid (4.05 g, 10.08 mmol), and diethyl ether (248 ml, 10.08 mmol) were dissolved
in DCM (100 mL) and stirred at r.t. for about 30 minutes. EDCI (3.66g, 10.08 mmol) was
added, and the mixture was stirred at r.t. for about 16 hours. The reaction was concentrated
to an oil, and the oil was purified via column chromatography to give 2-bromo-N,N-diethyl-
20 benzanilide (3.35g, 68%) as a yellow oil.
Pipornazine (489mg, 4.8 mmol), 2-bromo-N,N-diethyl-benzamide (1g, 5.95
mmol), Pd(dba)₃ (235 mg, 0.2 mmol), BINAP (442 mg, 0.6 mmol), and toluene/carbon
(1g, 5.55 mmol) were mixed together in toluene (20 mL). The mixture was degassed and
heated to 100°C for about 72 hours. The mixture was diluted with ether (100 mL) and
25 filtered over celite. The filtrate was concentrated and then subjected to chromatography on
silica gel to give the title compound (480 mg, 47%) as a brown oil. LRMS (ESI+): 262.3
(M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-85-

Preparation 3A

1-Boc-4-(2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazine



- Boc-protected piperazine (849 mg, 4.56 mmol) was dissolved in DCM (20 mL) and methylamine (2.56 mL, 18.2 mmol) was added. To the stirred solution, ortho-bromo benzoyl chloride (2 g, 9.11 mmol) was added via syringe under nitrogen. The solution was stirred for about 12 hours at r.t. The reaction was worked up with water, dried, diluted, and concentrated. The residue was subjected to chromatography on silica gel to give 1-Boc-4-(2-bromo-benzoyl)-piperazine (1.46 g, 8.15 mmol) as a white foam. 1-Boc-4-(2-bromo-benzoyl)-piperazine was coupled to piperazine in a manner similar to Preparation 1A. LRMS (ESI+): 375.2 (M+1).

Preparation 4A

1-(2-Methoxy-5-nitro-phenyl)-piperazine



- 1-(2-Methoxy-5-nitro-phenyl)piperazine was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that piperazine was coupled to 3-bromo-1-methoxy-4-nitro-benzene. LRMS (ESI+): 238.4 (M+1).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-89-

5

Preparation 5A**1-(2-Methyl-6-nitrophenyl)-piperazine**

- 10 Preparation 1A except that piperazine was coupled to 2-bromo-1-methyl-3-nitro-benzene, **LR045** (ESI+); 222.4 (M+1)

Preparation 6A**1-(2-isopropoxy-phenyl)-piperazine**

15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that piperazine was coupled to 1-bromo-2-isopropoxy-benzene, **LR045** (ESI+); 222.4 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-90-

5

Preparation 7A

1-(2-isopropyl-phenyl)piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that piperazine was coupled to 1-bromo-2-isopropyl-benzene. LRMS (ESI+): 205.4

10 (M+)

Preparation 8A

1-(2-isopropyl-5-methyl-phenyl)piperazine



15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that piperazine was coupled to 1-bromo-5-methyl-2-isopropyl-benzene.

¹H NMR (CDCl₃) 87.05-7.00 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 6H).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-91-

5

Preparation 9A
1-(2-cyclohexyl)-phenylpiperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A except that piperazine was coupled to 1-bromo-2-cyclohexylbenzene.

10 ¹HMS (5%): 245.1 (M+)

Preparation 10A
1-(2-(1,1-Difluoro-ethyl)-phenyl)-piperazine



15

A solution of diethylamine (560 mg, 3.07 mmol, 3 eq) and 2-bromoacetophenone (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) was heated to 40°C for about 72 hours. The solution was diluted with CH₂Cl₂ and washed with saturated sodium bicarbonate, water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (15 g SiO₂, linear gradient 0-40% ethyl acetate/hexane, 30 mL/min, over 30 minutes) afforded about 125 mg (0.57 mmol, 49%) of 2-(1,1-difluoroethyl)-1-bromoethane. GC/MS (M): 250 (M+H⁺). 2-(1,1-Difluoroethyl)-1-bromoethane was coupled to piperazine in a manner similar to Preparation 1A. ¹HMS (ESI⁺): 227.2 (M+)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-92-

Preparation 11.A(S)-1-(2-[1-(*tert*-Buoyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-phenyl)-piperazine

To a 25 mL flask, containing (S)-(+)-2-hydroxy-alpha-methylbenzyl alcohol (200
 10 mg, 1.0 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.65 mg, 1.1 mmol), and imidazole (203 mg,
 3.0 mmol) flushed with nitrogen was added 5 mL of dimethylformamide. After stirring
 overnight, the mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate, diluted with ethyl
 acetate, washed with NH_4FCl_4 , saturated aqueous sodium bicarbonate, water, brine, dried
 15 (MgSO_4), filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (10 g SiO_2 , linear
 gradient 0-10% ethyl acetate/hexanes, 30 mL fractions, over 30 minutes) gave about 260 mg
 (0.82 mmol, 82%) of (S)-1-(2-hydroxy-phenyl)-ethyl-*tert*-butyl-dimethyl-silane in a
 colorless oil. GC/MS (M₂, 315.04). The (S)-1-(2-hydroxy-phenyl)-ethyl-*tert*-butyl-
 dimethyl-silane was coupled to piperazine in a manner similar to Preparation 1A. LC/MS
 (ESI+): 321.5 (M+)

20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-93-

5

Preparation 12A**(E)-1-(2-(1-(non-4-oxyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl)-phenyl)-piperazine**

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 11A
 10 except that (R)-(-)-3-bromo- α -methylphenyl alcohol was used. LRMS (ESI+): 321.3 (M+1)

Preparation 13A**(2R,3R)-3-Ethyl-4-(2-methyl-1-phenylpiperone)**

15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A.
 LRMS (ESI+): 297.1 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-94-

5

Preparation 14a

(3S)-3-Methyl-1-(2-methylphenyl)piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A.

10

Preparation 15A

1-(2-Ethylphenyl)piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 1A.

15 ¹HMS (ESI+): 191.5 (M+)

WO 02/09188

PCT/US00/0517

-93-

5

Preparation 16A**(2R)-2-methyl-1-(2-methylthiophenyl)piperazine**

(2R)-4-Benzyloxy-2-methyl-1-(2-methylthiophenyl)piperazine was prepared in 10 26% yield from *ortho*-benzothioamide and (R)-5-methyl-1-benzylpiperazine in a manner similar to Preparation 1A. LCMS (ESI+): 223.2 (M+1)

(2R)-4-Benzyloxy-2-methyl-1-(2-thiomethylthiophenyl)piperazine (24 mg, 0.077 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (4 ml) and cooled in an ice bath. To the chilled 15 solution was added 1-dithioethyl chloroformate (38 microliters, 50 mg, 0.35 mmol) in one portion. The solution was covered with a nitrogen atmosphere and then heated to 50°C. After stirring at 50°C for about 1-25 hours, the solution was concentrated under reduced 20 pressure and then dissolved in methanol (8 ml). The methanolic solution was covered with a nitrogen atmosphere and allowed to stir overnight *et al.* The solution was concentrated to give about 21 mg of crude oil. Flash chromatography (10% 0.5 M NH₄/methanol in DCM as eluent) yielded the final compound (14 mg, 33%). LCMS (ESI+): 223.2 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-96-

5

Preparation 17A

(2S)-2-Methyl-1-(2-methylbiphenyl)pyrrolidine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 16A.
 LRMS (ESI⁺) 222.2 (M⁺)

10

Preparation 18A

1-(2-(2-Methyl-propoxy-1-methoxy)-phenyl)-pyrrolidine



15

To a solution of 2-bromoanisole thiol (10.0 g, 52.8 mmol, 1.0 eq.) in DMF (250 mL) was added K_2CO_3 (17.5 g, 126.7 mmol, 2.4 eq.) and isobutyl iodide (7.3 mL, 63.36 mmol, 1.2 eq.). The reaction was warmed to about 40°C and stirred overnight. The mixture was diluted with EtOAc (300 mL) and washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (2X). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford 1-bromo-2-isobutylisobutyl-1-methoxy (12.91 g, 52.8 mmol, 100%), which is then taken to the next step without any further purification.
 GCMS (EI): 244.0

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-97-

To a solution of 1-bromo-2-(4-methylphenyl)-benzene (8.0 g, 32.6 mmol, 1.0 eq) in DCM (100 mL) at 0°C was added CaCO_3 (13.05 g, 130.4 mmol, 4.0 eq) and MCFBA (28.1 g, 81.5 mmol, 2.5 eq). The mixture was stirred for about 30 minutes and filtered through a pad of celite. The solution was treated with sodium bisulfite (2X) and 5N NaOH (2X). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (20% SiO_2 , linear gradient, 40 mL/min, 10%–40% EtOAc/hexane for about 30 minutes) afforded 1-bromo-2-(2-methylpropoxy-1-methoxy)-benzene (7.4 g, 26.6 mmol, 82%). GC/MS (EI): 276.0. 1-bromo-2-(2-methylpropoxy-1-methoxy)-benzene was coupled to piperazine in a manner similar to Preparation 1A. LRMS (ESI+): 283.06 (M+1).

Preparation 19A (82A)**1-(2-methoxyphenyl)-piperazine**

To a 50 mL flask containing 2-bromophenyl sulfonamide (200 mg, 1.14 mmol, 1 eq) and piperazine (245 mg, 2.54 mmol, 2.5 eq) was added 20 mL of dioxane. The solution was heated to 100°C for about 4 hours. More piperazine (200 mg, 2.32 mmol, 2 eq) was added and the solution was heated to 100°C for another 72 hours. The solution was concentrated to an oil and dissolved in 50 mL of 0.1 M pH 7.0 phosphate buffer. The aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated to yield about 275 mg (1.14 mmol, 100%) of the title compound. LRMS (ESI+): 242.1 (M+H).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-96-

5

Preparation 10A

1-Boc-4-(3-Chloro-2-cyano-phenyl)-piperazine



To a solution of *N*-Boc-piperazine (2.62 g, 11.6 mmol) in DMSO (10 mL) was added 2-fluoro-6-chlorobenzonitrile (1.55 g, 16 mmol) and potassium carbonate (1.52 g, 11 mmol). The mixture was stirred at 80°C for about 48 hours. The mixture was cooled to r.t. and diluted with diethyl ether (200 mL). The solution was washed with 1N HCl (2 x 20 mL), H₂O (3 x 20 mL) and brine (20 mL) and then dried over sodium sulfate and concentrated to a yellow oil. Purification by flash chromatography (4:1 hexanes/ethyl acetate) gave the title compound (2.5 g, 86%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.50 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.60-6.90 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

TLC (SiO₂): 0.48 (4:1 hexanes/ethyl acetate)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-95-

5

Preparation 21A

1-Boc-4-(3-Chloro-2-(dimethylaminoethyl-phenyl)-piperazine



- Sodium hydride (1.2 g, 31.4 mmol) was dissolved in THF (20 mL) and
 10 TFA (2.42 mL, 31.4 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise at 0°C, and the reaction was
 stirred for about 30 minutes. 1-Boc-4-(3-Chloro-2-cyano phenyl)-piperazine (2.9 g, 6.3
 mmol) was dissolved in THF (20 mL) and added dropwise to the solution at 0°C, and
 the reaction was stirred for about 24 hours. The reaction was carefully quenched with H₂O and
 15 ethyl acetate (100 mL) was added. The mixture was washed with H₂O (5 x 25 mL), brine (25
 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed in vacuo and the crude reaction
 mixture was dissolved into acetonitrile (7 mL). Formalin (1.6 mL, 59.2 mmol) was added.
 Followed by sodium cyanoborohydride (9.26 g, 7.4 mmol) at 0 °C. The reaction was warmed
 to r.t. and stirred for about one hour. The reaction was quenched with H₂O and ethyl acetate
 (100 mL) was added. The solution was treated with saturated NaHCO₃ (2 x 10 mL) and
 20 dried over MgSO₄. Purification by silica gel chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate)
 gave the title compound as a yellow oil (180 mg, 13%).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 10-7.75 (m, 2H), 6.89-6.98 (m, H), 3.68 (s, 2H), 3.59-3.60 (m, 4H),
 2.98-2.97 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). TLC (SiO₂) 0.26 (1:1 hexanes/ethyl acetate)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-100-

Preparation 22A

1-*tert*-Butyl-4-(2-cyano-phenyl)-1H-pyrazole

- To a solution of 1-*tert*-butoxypyrazole (2.18 g, 11.0 mmol) in DMSO (50 mL) was added 2-fluorobenzonitrile (1.21 g, 10.8 mL, 10 mmol) and potassium carbonate (1.52 g, 11 mmol). The mixture was stirred at 90 °C for about 48 hours. The mixture was cooled to r.t. and diluted with diethyl ether (200 mL). The solution was washed with 1N HCl (2x50 mL), H₂O (3x50 mL) and brine (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated to a yellow oil. Purification by flash chromatography (3:1 hexane/ethyl acetate) gave the title compound (1.2 g, 36%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.69 (d, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.63-5.66 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 6H), 2.04-2.10 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 150.0 (C#N), 149.0 (C#N), 148.0 (C#N), 147.0 (C#N), 146.0 (C#N), 145.0 (C#N), 144.0 (C#N), 143.0 (C#N), 142.0 (C#N), 141.0 (C#N), 140.0 (C#N), 139.0 (C#N), 138.0 (C#N), 137.0 (C#N), 136.0 (C#N), 135.0 (C#N), 134.0 (C#N), 133.0 (C#N), 132.0 (C#N), 131.0 (C#N), 130.0 (C#N), 129.0 (C#N), 128.0 (C#N), 127.0 (C#N), 126.0 (C#N), 125.0 (C#N), 124.0 (C#N), 123.0 (C#N), 122.0 (C#N), 121.0 (C#N), 120.0 (C#N), 119.0 (C#N), 118.0 (C#N), 117.0 (C#N), 116.0 (C#N), 115.0 (C#N), 114.0 (C#N), 113.0 (C#N), 112.0 (C#N), 111.0 (C#N), 110.0 (C#N), 109.0 (C#N), 108.0 (C#N), 107.0 (C#N), 106.0 (C#N), 105.0 (C#N), 104.0 (C#N), 103.0 (C#N), 102.0 (C#N), 101.0 (C#N), 100.0 (C#N), 99.0 (C#N), 98.0 (C#N), 97.0 (C#N), 96.0 (C#N), 95.0 (C#N), 94.0 (C#N), 93.0 (C#N), 92.0 (C#N), 91.0 (C#N), 90.0 (C#N), 89.0 (C#N), 88.0 (C#N), 87.0 (C#N), 86.0 (C#N), 85.0 (C#N), 84.0 (C#N), 83.0 (C#N), 82.0 (C#N), 81.0 (C#N), 80.0 (C#N), 79.0 (C#N), 78.0 (C#N), 77.0 (C#N), 76.0 (C#N), 75.0 (C#N), 74.0 (C#N), 73.0 (C#N), 72.0 (C#N), 71.0 (C#N), 70.0 (C#N), 69.0 (C#N), 68.0 (C#N), 67.0 (C#N), 66.0 (C#N), 65.0 (C#N), 64.0 (C#N), 63.0 (C#N), 62.0 (C#N), 61.0 (C#N), 60.0 (C#N), 59.0 (C#N), 58.0 (C#N), 57.0 (C#N), 56.0 (C#N), 55.0 (C#N), 54.0 (C#N), 53.0 (C#N), 52.0 (C#N), 51.0 (C#N), 50.0 (C#N), 49.0 (C#N), 48.0 (C#N), 47.0 (C#N), 46.0 (C#N), 45.0 (C#N), 44.0 (C#N), 43.0 (C#N), 42.0 (C#N), 41.0 (C#N), 40.0 (C#N), 39.0 (C#N), 38.0 (C#N), 37.0 (C#N), 36.0 (C#N), 35.0 (C#N), 34.0 (C#N), 33.0 (C#N), 32.0 (C#N), 31.0 (C#N), 30.0 (C#N), 29.0 (C#N), 28.0 (C#N), 27.0 (C#N), 26.0 (C#N), 25.0 (C#N), 24.0 (C#N), 23.0 (C#N), 22.0 (C#N), 21.0 (C#N), 20.0 (C#N), 19.0 (C#N), 18.0 (C#N), 17.0 (C#N), 16.0 (C#N), 15.0 (C#N), 14.0 (C#N), 13.0 (C#N), 12.0 (C#N), 11.0 (C#N), 10.0 (C#N), 9.0 (C#N), 8.0 (C#N), 7.0 (C#N), 6.0 (C#N), 5.0 (C#N), 4.0 (C#N), 3.0 (C#N), 2.0 (C#N), 1.0 (C#N), 0.0 (C#N).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-101-

Preparation 23A

1-Boc-4-(2-dimethylaminoethyl-phenyl)-1,4-bisazepane



A solution of 1-Boc-4-(2-Cyanoethyl-phenyl)-1,4-bisazepane (600 mg, 2.0 mmol) and Raney nickel (50% dispersion in Et₂O, 1 mL) in methanol (50 mL) was stirred under hydrogen (1 atm) for about 16 hours. Formalin (2 mL) was added and the solution was stirred a further 24 hours. The mixture was filtered through celite. The filter cake was rinsed with methanol (100 mL) and the filtrate was concentrated to a clear oil. Purification by flash chromatography (1% methanol/ethyl acetate) gave the title compound (285 mg, 55%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.39 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 3.53-6.4 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.04-3.08 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).
TLC (SiO₂): R_f=0.60 (ethyl acetate)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-103-

5

Preparation 25A (SNAc library, Buchwald)
 1-(2-cyclohexyloxy-phenyl)-piperazine



- 10 NaH (8.6 g, 2.0 mmol, 60% in mineral oil) was stirred in DMF (40 mL) and heated to about 65°C. To the slurry was added cyclohexanol (7 g, 69.9 mmol) dissolved in DMF (50 mL). The mixture was stirred at 65°C for about 1 hour. Ortho-fluoro bromobenzene (9.2 mL, 83.9 mmol) was added dropwise in DMF (10 mL) and the mixture was stirred at 65°C for about 16 hours, and quenched with water and diluted with DCM. The mixture was concentrated to an oily solid and extracted between water and 1:1 EtOAc/hex.
- 15 The organic layer was dried, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) gave 1-bromo-2-cyclohexyloxy-benzene (6.43 g, 34%) as a yellow oil. 1-Bromo-2-cyclohexyloxy-benzene was coupled to piperazine using the Buchwald chemistry described in preparation 1A. LRMS (ESI+): 261.1 (M+4)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

- 105 -

5

Preparation 25A

1-(2-cycloheptyloxy phenyl)-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to preparation 24A except that cycloheptanol was used. LRMS (ESI+): 275.2 (M+1)

10

Preparation 26A

1-[2-(3,3-dimethyl-cyclohexyl-oxy)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to preparation 24A except that 3,3-Dimethyl-cyclohexanol was used. LRMS (ESI+): 269.2 (M+1)

15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-106-

5

Preparation 27A

1-(2-cyclopentyl-phenyl)-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to preparation 26A, except that cyclopentanol was used. LCMS (ESI+): 247.1 (M+1)

10

Preparation 28A

1-[2-(4-methyl-5-thiopyran-3-yl)-phenyl]-piperazine



15

The title compound was prepared in a manner similar to preparation 26A, except that 4-methyl-5-thiopyran-3-ol was used. LCMS (ESI+): 279.2 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-005-

5

Preparation 26A

1-[2-(4-methylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazine



3-Hydroxy-4-methylpiperazine was prepared according to Burns, Herbert C.;

- 10 Prod. J. V. N. Voss, Zee, *Sterg. Am. J. Org. Chem.* 30 (10), 1985, 1582-1589. The compound was reacted with *ortho*-fluoro benzene followed by Buchwald coupling in a manner similar to preparation 24A to afford the title compound. LRMS (ESI⁺) 263.1 (M+1)

Preparation 26B

- 15 1-[2-(1,1,4-tetrafluoro-2A'-thiopyran-4-yloxy)phenyl]piperazine



- Ortho*-fluoro benzene was reacted with 4-methylpiperazine-3-ol to give 4-(2-fluoro phenoxy)-4-methylpiperazine in a manner similar to preparation 24A. 4-(2-fluoro-phenoxy)-4-methylpiperazine (1.94 g, 7.16 mmol) is placed in DCM (70 mL) and calcium carbonate (2.84 g, 28.4 mmol) was added. To this mixture cooled to 0°C in an ice bath was added *meta*-chloro para-xy-benzoic acid (6.13 g, 17.75 mmol 50%) in portions while monitoring the temperature. The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for about 15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-106-

- 5 indicates. The mixture was filtered over celite, and washed with sodium bisulfite solution (2 X 250 mL) and sodium bicarbonate (2 X 250 mL). The mixture was then concentrated to an oil. Chromatography (H₂OAc/hexanes) provided 4-(2-bromo-phenoxy)-tetrahydro-2H-pyran 1,1-diclide (2.7 g, quant.) as a yellow solid. 4-(2-bromo-phenoxy)-tetrahydro-2H-pyran 1,1-diclide was coupled to piperazine using the Buchwald chemistry described in preparation 1A to afford the title compound. LRMS (ESI+): 311.1 (M+)
- 10

Preparation 21A
 (a-ethyl)oxalyl 2-bromophenyl. Followed by Buchwald
 1-(2-(Pyridin-3-yl)oxy)phenyl] piperazine



- 15 2-bromophenol (355 mg, 2.05 mmol), 3-pyridyl boronic acid (590 mg, 4.1 mmol), copper acetate (745 mg, 4.1 mmol) and pyridine (2.3 mL, 41 mmol) were added to dichloromethane (61 mL) and stirred for about 48 hours under air. The reaction was diluted with water (50 mL) and the layers separated. The organic layer was washed with 5N NaOH. The organic layer was concentrated, and chromatographed on silica gel (MeOH/dichloromethane) to yield 3-(2-bromo-phenoxy) pyridine (30 mg, 6%) as a yellow oil. MS found 249.1 M+1. 3-(2-bromo-phenoxy)-pyridine was coupled to piperazine using the Buchwald chemistry described in preparation 1A to afford the title compound. LRMS (ESI+): 256.1 (M+)
- 20
- 25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-107-

5

Preparation 32A

1-(2-Phenoxyphenyl)-piperazine



- A mixture of phenylboronic acid (5.12 g, 42 mmol), 2-bromophenol (3.55 g, 21 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7.65 g, 42 mmol), pyridine (8 ml, 105 mmol) and 4 Å molecular sieves (2.1 g) in CH_2Cl_2 was stirred at r.t. overnight. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 , filtered through silica, washed with 1M NaOH , brine and dried. Removal of solvent gave 1-bromo-2-phenoxyphenate, crystals (1.66 g, 29%). LRMS (EAP): 248 (M+). 1-Bromo-2-phenoxyphenate was coupled to piperazine using the Birchwald chemistry described in preparation 1A to afford the title compound. LRMS (ESI+): 255 (M+1).
- 15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-108-

5

Preparation 33a**1-(2-methoxy-phenyl)-piperazine**

10 The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 32A, except that 3-methylphenyl benzoic acid was used. LEMS (ESI+) 269 (M+1)

15

Preparation 34a**1-(3-methoxy-phenyl)-piperazine**

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 32A, except that 4-methylphenylbenzoic acid was used. LEMS (ESI+) 269 (M+1)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-R09-

5

Preparation 35A**1-(2-(3-chloro-phenoxy)-phenyl)-piperazine**

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 32A
 10 except that 3-chlorophenylboronic acid was used. LRMS (ESI+) 289 (M+1)

Preparation 36A**1-(2-(3-methoxy-phenoxy)-phenyl)-piperazine**

15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 32A
 except that 3-methoxyphenylboronic acid was used. LRMS (ESI+) 283 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-119-

5

Preparation 37A (benzamide from nitro-reduction)

1-Boc-4-(2-methoxymethyl-phenyl)-piperazine



- To a solution of (2-cyano-phenyl) piperazine (2.4 g, 12.78 mmol) in THF and
 10 H₂O (25 mL, 1:1) was added K₂CO₃ (5.9 g, 28.12 mmol). The solution was allowed to stir
 for about 10 minutes at r.t. Boc-anhydride (3.1g, 14.06 mmol) was then added and reaction
 was allowed to stir for 1 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and
 washed with sat. NaHCO₃ (100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was
 concentrated to dryness yielding 3.2 g of 1-Boc-4-(2-cyano-phenyl)-piperazine (88%). To a
 15 solution of sodium borohydride (2.1 g, 56.09 mmol) in THF (25 mL) at 0°C was added TFA
 (4.5 mL, 56.09 mmol) dropwise. 1-Boc-4-(2-cyano-phenyl) piperazine (3.2 g, 13.21 mmol)
 was then added slowly at r.t. The reaction was allowed to stir for about 12 hours at r.t. The
 reaction was quenched with H₂O, diluted five-fold with EtOAc and washed with brine. The
 organic phase was concentrated to dryness yielding about 1.0 g of 1-Boc-4-(2-methoxymethyl-
 20 phenyl)-piperazine (50%). MS (ESI+) 292.4 (M+)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-111-

Preparation 36A**1-Boc-4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl piperazine**

1-Boc-4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl piperazine (2.0 g, 6.86 mmol) was dissolved in CH₃CN (15 mL) and cooled to about 0°C. Aqueous formaldehyde (37% wt. in H₂O) (7.56 mL) was added to the cold solution followed by the addition of sodium cyanoborohydride (2.15 g, 34.32 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for about 5 minutes and then allowed to naturally warm to room temperature. The mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (100 mL) and washed with saturated NaHCO₃ solution (100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness to afford about 2.2 g of crude material. MS (BH⁺) 320.2 [M+]

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-112-

Preparation 26A

1-Boc-4-(2-(methanesulfonylmethyl)-phenyl)-piperazine



1-Boc-4-(2-(methanesulfonylmethyl)-phenyl)-piperazine (2.89 g, 7.18 mmol) was dissolved in methylene chloride (60 mL), cooled to 0°C and treated with methylene (1.5 mL, 10.3 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (0.67 mL, 8.61 mmol). The resulting mixture was stirred for about 3 hours at r.t., and it was diluted with ether (200 mL) and washed with water (50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL) and brine (50 mL), which is then dried over anhydrous magnesium sulfate. Concentration under reduced pressure followed by silica gel chromatography (30% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound (2.07 g, 73%) as a clear oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.25-7.40 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.60 (s, 9H). TLC (SiO₂): R_F = 0.50 (100% EtOAc/hexanes).

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

113

5

Preparation 38A

1-Boc-4-[2-(acetylmethyl)phenyl]piperazine



This title compound was prepared in a similar manner to Preparation 36A except that acetic anhydride was used instead of methanesulfonyl chloride.

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.45-7.55 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.45-4.50 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). TLC (SiO_2): R_f = 0.15 (99% EtOAc /hexane).

15

Preparation 39A

1-Boc-4-[2-(benzenesulfonylmethyl)phenyl]piperazine



This title compound was prepared in a similar manner to Preparation 36A except that benzenesulfonyl chloride was used instead of methanesulfonyl chloride.

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.50-7.50 (m, 9H), 5.75-5.85 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 3.20-3.60 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 4H), 1.20-1.55 (m, 9H). TLC (SiO_2): R_f = 0.55 (100% EtOAc).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-114-

Preparation 42a**1-Boc-4-[2-(cyclohexylamino-ethyl)-phenyl]-piperazine**

The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 39A except that ethanesulfonyl chloride was used instead of methanesulfonyl chloride.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.05-7.35 (m, 4H), 4.35-4.45 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 5H), 2.85-2.90 (m, 4H), 1.25-1.50 (m, 12H). TLC (SiO₂): R_f = 0.85 (100% EtOAc)

Preparation 43a**1-Boc-4-[2-(propylamino-2-oxoethyl)-phenyl]-piperazine**

The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 39A except that isopropylsulfonyl chloride was used instead of methanesulfonyl chloride.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.00-7.25 (m, 4H), 4.45-4.50 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 4H), 2.90-3.05 (m, 4H), 1.95-2.25 (m, 8H), 1.20-1.35 (m, 10H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-115-

5

Preparation 44b

1-[10-(4-{[2-(isobutylamino-ethyl)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 39A except isobutyl chloride was used instead of methanesulfonyl chloride and diisopropylethylamine was used as the base.

10

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.34-7.41 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2 H), 6.39-6.47 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 2 H), 3.78-3.98 (m, 4 H), 2.76-2.87 (m, 4 H), 1.03-1.54 (s, 9H), 1.15-1.31 (m, 6H).

15

Preparation 45a

[2-(propionylamino-ethyl)-phenyl]-piperazine



1-[10-(4-{[2-(propionylamino-ethyl)-phenyl]-piperazine (0.73 g, 3.6 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 mL), treated with DIPEA (2.3 mL, 15 mmol), and cooled to about 0°C. Propionyl chloride (0.20 mL, 3.54 mmol) was added and the mixture was stirred for about 1 hour at 0°C and subsequently stirred overnight at rt. The mixture is diluted with ethyl acetate (400 mL), washed with water (42 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (45 mL) and brine (15 mL), and then dried over anhydrous sodium sulfate.

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-116-

- 5 Concentration under reduced pressure followed by silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) gave an oil, which was dissolved in acetylcholine chloride (10 mL). The mixture was stirred with TFA (10 mL) for about 1.5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue taken up in water (25 mL). Sodium hydroxide (1.0 g, 25 mmol) and ethyl acetate (25 mL) were added and the mixture was stirred for about 45 minutes. The organic phase was collected and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (45 mL). The combined organic fractions were washed with water (20 mL) and brine (20 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated under reduced pressure to yield the title compound (0.26 g, 40%) as a clear oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.99-7.43 (m, 5 H), 6.46-6.71 (bs, 1 H), 4.46-4.72 (s, 2 H), 2.79-3.23 (m, 8 H), 2.14-2.43 (m, 5 H), 1.07-1.38 (m, 9 H).

- Alternatively, the title compound was prepared in the following procedure:
About 0.40 g (1.37 mmol) of 1-lin-4-(2-aminomethyl-phenyl)-piperazine, 0.11 mL of (1.51 mmol) propionic acid, 0.22 g (1.64 mmol) of DIOM, 0.31 g (1.64 mmol) of EDC, and 0.24 mL (1.57 mmol) of DIEA were mixed in 30 mL THF under nitrogen and stirred overnight at r.t.

- 20 The reaction was concentrated to dryness and ethyl acetate was added. The mixture was washed with saturated bicarbonate and brine, and then dried with sodium sulfate. The residue was purified by flash chromatography eluting with 1:1 hexane/ethyl acetate giving about 0.41 g (86% yield). The material was deprotected using TFA/DCM to give 4-(2-(propan-1-ylamino-methyl)-phenyl)-piperazine. LEMS (ESI+): 568 (M+).

25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-117-

Preparation 66A

4-{2-[2,2-Dimethyl-propylamino)-methyl] phenyl} piperazine



1-Boc-4-(2-Aminomethyl-phenyl)-piperazine (0.75g, 2.6 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 mL). DIPEA (2.5 mL, 13 mmol) was added, and the mixture was cooled to about 0°C. The solution was treated with N-methylacetyl chloride (0.23 g, 0.28 mL, 2.5 mmol) and stirred for about 1 hour at 0°C. The solution was warmed to rt. and stirred overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate (400 mL), washed with water (50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL) and brine (50 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solution was concentrated under reduced pressure and purified via silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) to afford a clear oil, which was subsequently stored in neat TFA (5 mL) for about 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue taken up in water (30 mL). Sodium hydroxide (1 g, 25 mmol) and ethyl acetate (30 mL) were added, and the mixture was stirred for about 45 minutes. The organic phase was collected and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (50 mL). The combined organic fractions were washed with water (45 mL) and brine (50 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate. Concentration under reduced pressure afforded the title compound (0.24 g, 73%) as a clear oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.7-7.36 (m, 4H); 6.63-6.36 (bs, 1H); 4.47-4.02 (m, 2H); 2.66-3.24 (m, 8H); 1.18 (s, 9H).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-118-

Preparation 4/3

4-[3-(benzoylamino-methyl)-p-phenyl]-piperazine



- 1-Boc-4-(2-aminomethyl-phenyl)-piperazine (0.47 g, 1.6 mmol) was dissolved in methylene chloride (50 mL). DIPEA (1.5 mL, 8.5 mmol) was added, and the mixture was cooled to about 0°C. The mixture was treated with benzoyl chloride (0.20 g, 0.16 mL, 1.6 mmol). The resulting mixture was stirred for about 1 hour at 0°C, and then warmed to r.t., and stirred overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate (500 mL), washed with water (45 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (45 mL) and brine (45 mL) and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solution was concentrated under reduced pressure and purified via silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) to afford a clear oil, which was subsequently stirred in acet TFA (5 mL) for about 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a clear oil (0.30 g, 100%).
- ¹H NMR (CDCl₃) (7.32-7.84 (m, 9H), 4.71-4.86 (m, 2H), 3.42-3.65 (m, 4H), 3.24-3.42 (m, 4H).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-19-

5

Preparation 155

1-Boc-4-(2-(methanesulfonyl-methyl-methoxy)-methyl-phenyl)-piperazine



- To a stirred suspension of sodium hydride (60% in oil, 1.13 g, 2.82 mmol) in THF (20 mL) at 0°C under nitrogen was added a solution of 1-Boc-4-(2-(methanesulfonylmethoxy-methyl)-phenyl)-piperazine (0.59 g, 2.68 mmol) in THF (5 mL). The mixture was stirred for about 1 hour at room temperature. It then was cooled back to 0°C and treated with methyl iodide (0.185 mL, 2.95 mmol). After stirring for about 20 hours, the reaction mixture was diluted with ether (150 mL) and then quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride (50 mL). The organic phase was separated, washed with water (50 mL) and brine (50 mL) and then dried over magnesium sulfate. Concentration under reduced pressure followed by silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound (0.96 g, 94%) as a clear oil.
- ¹H NMR (CDCl₃): 6.74-7.55 (m, 1H), 6.95-7.35 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.60 (s, 9H). T_{LC} (SiO₂): R_f=0.70 (10% EtOAc/hexanes)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-128-

5

Preparation 49A

1-Boc-4-[2-[(benzyl-methanesulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-piperazine



- The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 45A except that benzyl formate was used.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.70-7.75 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 8H), 4.75 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 1.65 (s, 9H). TLC (SiO₂): R_f = 0.70 (50% EtOAc/hexanes).

15

Preparation 50A

1-Boc-4-[2-[(ethyl-methanesulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-piperazine



- The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 49A except that ethyl iodide was used. TLC (SiO₂): R_f = 0.25 (50% EtOAc/hexanes).

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-121-

5

Preparation 51A**1-Boc-4-[2-(Acetyl-4-azabicyclo[3.3.1]nonyl)-methyl]-phenyl]-piperazine**

The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 58A starting with 1-Boc-4-[2-(acetylbenzyl)-methyl]-phenyl]-piperazine (0.58 g, 1.7 mmol). The title compound was obtained (0.36 g, 69%) as a clear oil. TLC (SiO₂): R_f = 0.31 (65% ethyl acetate in hexanes).

15

Preparation 52A**1-Boc-4-[2-[1-(Acetyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl]-piperazine**

The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 51A except that benzyl bromide was used. TLC (SiO₂): R_f = 0.20 (65% ethyl acetate in hexanes)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-122-

5

Preparation 31A**1-Dec-4-[2-[2-(Acetyl-amino)-methyl]-phenyl]-piperazine**

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 31A
 10 except that ethyl acetate was used. TLC (SiO₂): R_f = 0.35 (60% ethyl acetate in hexanes).

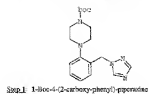
7

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-125-

- 5 **Preparation 54A (benzylamine from benzyltriethylammonium)**
1-Rac-4-G-[1(2,4-thiazol-1-ylmethyl)phenyl]piperidine



- 10 To a solution of 1-G-oxopropyl-piperidine (7.5 g, 40 mmol) in 100 mL of absolute ethanol was added 200 mL of 25% aqueous KOH. The solution was heated to reflux for about 48 hours and then cooled to about 0°C. The solution was acidified with 100 mL of 5 M HCl and then solid NaHCO₃ was added to bring the pH of the solution to about 10. After concentration *in vacuo* to remove 60 mL of solvent, dioxane (100 mL), NaHCO₃ (12.7 g, 120 mmol) and Boc-O (11.4 g, 52.2 mmol) were added. The solution was stirred overnight and then acidified with 5 M HCl to about pH 1. After separation, the aqueous solution was extracted with EtOAc (2X). The combined organic solutions were washed with water (2X), brine and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give the title compound. LRMS (ES⁺): 305.7 (M+)
- 15
20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-126-

5 **Step 2: 1-Boc-4-(2-hydroxyethyl-phenyl)-piperazine**



To a solution of 1-Boc-4-(2-carboxy-phenyl)-piperazine from Step 1 in 540 mL of THF at 0°C was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (130 mL, ca. 1 M solution in THF). The cold bath was removed, and the solution stirred overnight. The solution was cooled to about 0°C and then 60 mL of 2 M NaOH was added followed by EtOAc and brine. After separation, the aqueous solution was extracted with EtOAc (x3). The combined organic solutions were washed with water (x2) and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give about 11.2g (38.3 mmol, 96%) of this title compound. LRMS (ESI+): 363.2 (M+1)

15 **Step 3:** To a solution of 1-Boc-4-(phenoxymethyl-phenyl)-piperazine (360 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-triazole (104 mL, 1.53 mmol, 1.5 eq.), triphenylphosphine (525 mg, 2.04 mmol, 2.0 eq.) and THF at 0°C under nitrogen was added DEAD (0.321 mL, 2.04 mmol, 2.0 eq.) slowly so that temperature of reaction does not rise above 10°C. After addition was completed, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred *in vacuo* overnight. Methanol was added and the mixture was stirred for about 15 minutes. The mixture was then concentrated. Purification by flash chromatography (35 g SiO_2 , linear gradient: 50-70% EtOAc/hexane for 15 minutes and 70% EtOAc for 18 minutes) afforded Boc protected title compound (200 mg, 0.5 mmol, 57%). LRMS (ESI+): 346.1 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-125-

3

Preparation 55A1-Boc-4-(3-tert-butyl-2-*pyridin-2-yl*-phenyl)-piperidine

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 54A except that nitrobenzene was used. LRMS (ESI⁺): 289.1 (M⁺Boc).

10

Preparation 56A1-Boc-4-(2-indol-1-yl-5-*tert*-butyl-phenyl)-piperidine

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 54A except that indazole was used. LRMS (ESI⁺): 363.2 (M⁺).

15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-126-

5

Preparation 57A

1-Boc-4-(2-aminododecylphenyl)-piperazine



- 1-Boc-4-(2-aminododecylphenyl)-piperazine (4.39 g, 15.7 mmol) was dissolved in toluene (75 mL). Triphenylphosphine (8.3 g, 31.6 mmol) was added followed by zinc anhydrous salt (3.6 g, 11.72 mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (6.27 mL, 31.6 mmol) was added dropwise, and the solution was stirred at r.t. for about 12 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified using silica chromatography (12% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (1.89 g, 51%) as an oil.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.05 (m, 4H), 4.45 (q, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-127-

5

Preparation 38A

1-Boc-4-[2-(4-Methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)methyl-phenyl]-piperazine



- 1-Boc-4-(2-Acetoethyl-phenyl)-piperazine (0.25 g, 0.79 mmol) was
 dissolved in deuterated chloroform (5 mL). Methyl propylate (0.25 mL, 3.9 mmol) was
 added, and the mixture was heated to reflux for about 4 hours and then cooled to r.t. The
 solution was concentrated under reduced pressure and purified using silica chromatography
 (90% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (0.135 g, 89%) as an oil.
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55-7.05 (m, 4H), 5.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 4H), 2.80-
 2.70 (m, 4H), 3.80-3.85 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-128-

5

Preparation 59)

1: Boc-4-[2-(4-tert-Butyl-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)phenyl]piperazine



In a sealed tube, 4-[2-Azidoethyl-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.365 g, 1.15 mmol) was dissolved in toluene (5 mL). 3,5-dimethyl-1-butyne (0.7 mL, 5.64 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for about 48 hours and then cooled to r.t. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified using silica chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (0.212 g, 69%) as an oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.05 (m, 4H), 5.75 (s, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.35 (s, 9H).

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-128-

5

Preparation 66A (benzylamine from benzyl alcohol via morphine)**1-Boc-4-(2-(4-methylamino-pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-l-phenyl-piperazine**

To a solution of 1-Boc-4-(2-hydroxyethyl)phenylpiperazine (900 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.), triethylamine (0.17 mL, 1.2 eq., 1.2 mmol, 1.2 eq., DMAP (5 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.683 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred at r.t. under N_2 for about 2 hours. A solution of 3R,5-(dimethylamino)pyrrolidine (0.63 mL, 5.0 mmol, 5.0 eq.) in THF (5 mL) was added, and the mixture was allowed to stir at r.t. overnight. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 (15 mL) and brine (15 mL). The aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2X). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (5 g SiO_2 , 40 min, linear gradient 0-10% 2.0 M NH_3 in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ for 25 minutes and 10% 2.0 M NH_3 in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ for 7 minutes) afforded the title compound as a white solid (280 mg, 0.72 mmol, 72%). LRMS (ESI+): 389.2 [M+H].

20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

- [30] -

5

Preparation 51A

1-Boc-4-(2-(2S-dimethylisoxazolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 50A, except that 3S-5-(dimethylisoxazolidin-1-yl)acetic acid was used. LRMS (ESI+): 389.2 (M+1)

10

Preparation 52A

1-Boc-4-(2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazine

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 50A, except that pyrrolidine was used. LRMS (ESI+): 266.1 (M+1)

15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-131-

Preparation 55A

1-Boc-4-[(2-methylimidazol-1-ylmethyl)phenyl]piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 66A except that 2-methylimidazole was used. LRMS (ESI+): 357.2 (M+1)

Preparation 56A

1-Boc-4-[(2-methylimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 66A except that 2-isopropylimidazole was used. LRMS (ESI+): 371.3 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-132-

5

Preparation 65A

1 Boc-4-[2-(2-ethyl-aminobenzyl-1-yl)methyl(3-phenyl)]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 66A except that 2-ethyl-aminobenzyl was used. LRMS (ESI+): 385.3 (M+1)

10

Preparation 66A

1 Boc-4-[2-(2-methylamino-1H-indol-3-yl)methyl(3-phenyl)]-piperazine



15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 66A except that 2-methylamino-1H-indazole was used. LRMS (ESI+): 403.3 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-135-

Preparation 67A

1-[4-(2-(4-(5-methyl-2-pyridinyl-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazine



- To a solution of 2-bromo-4-methylaniline (558 mg, 3.0 mmol) in 30 mL of acetonitrile was added tetrachloroethane (600 μ L) of a 54% solution in Et_2O , 4.35 mmol. The solution was cooled to about 0°C. *tert*-butyl nitrite (55 mL, 4.67 mmol) was added. After stirring for about 45 minutes, the solution was transferred to a solution of CuCN (800 mg, 8.93 mmol) and NaCN (1.07 g, 39 mmol) in 30 mL of water cooled to 0°C via cannula. The cold bath was removed. After stirring overnight, the aqueous solution was extracted with Et_2O (2x). The combined organic solutions were washed with 1 M HCl, saturated sodium bicarbonate, water and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The material was subjected cross 1g of silica gel and purified by silica gel flash chromatography (4-15 on column, 5-30 $\text{Et}_2\text{O}/\text{Dichloromethane}$, over 40 min at 15 mL/min) to afford about 320 mg (1.53 mmol, 54%) of 2-bromo-4-methylbenzonitrile as a colorless oil. GC/MS (EI, 105).
- 2-Bromo-4-methylbenzonitrile was coupled to piperazine using Preparation 1A. Bis(2-ethyl) oxycarbonyl to afford 4-(2-cyano-5-methyl-phenyl)-piperazine. 4-(2-cyano-5-methyl-phenyl)-piperazine is converted to 4-(2-(4-(5-methyl-2-pyridinyl-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazine in a manner similar to Preparation 64A Steps 1 and 2. 4-(2-(4-(5-methyl-2-pyridinyl-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazine was converted to the title compound in a manner similar to Preparation 60A except that pyridine was used to displace the mesylene. LRMS (ESI⁺), 360.1 (M+1).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

- 134 -

Preparation 65A

1-Boc-4-(5-(4-(cyclopropyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to the Preparation 67A except that 2-bromo-4-(cyclopropylamine) was used as the starting material. LRMS (ESI+):

388.3 (M+1)

Preparation 66A

1-Boc-4-(2-dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine



To a solution of piperazine (13.7 g, 159 mmol) in 20 mL DMSO was added 2-fluoro-4-trifluoromethylbenzonitrile (10g, 52.9 mmol). After stirring overnight, the solution was diluted with 200 mL of EtOAc, washed with water and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford about 13.0g (51.1 mmol, 96%) of 4-(2-cyano-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine. LRMS (ESI+): 256.1 (M+1). The title compound was prepared from 4-(2-cyano-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine in the same manner as

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-135-

- 5 described in Preparation 67A except that dimethyl amine was used to displace the mesitylene. LRMS (ESI+): 388.1 [M+1]

Preparation 70A**1-Boc-4-(2-pyrrolidin-1-yl(methyl)-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine**

- 10 The title compound was synthesized in similar manner as described in Preparation 69A except that pyrrolidine was used to displace the mesitylene. LRMS (ESI+): 414.3 [M+1]

Preparation 71A**1-Boc-4-(2-pyrrolidin-1-yl(methyl)-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine**

- 20 The title compound was synthesized in similar manner as described in Preparation 70A except that 2-fluoro-5-trifluoromethylbenzonitrile was used as the starting material. LRMS (ESI+): 414.3 [M+1]

WO 02/09188

PCT/US02/0517

- 136 -

5

Preparation 72A**1-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-6-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine**

The title compound was synthesized in similar manner as described in

- 10 Preparation 70A except that 2-fluoro-3-trifluoromethylbenzonitrile was used as the starting material. LRMS (ESI+): 414.3 (M+1)

Preparation 73A**1-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine**

15

- 4-(2-cyano-5-trifluoromethyl-phenyl)piperazine was prepared in a manner similar to 4-(2-cyano-5-trifluoromethyl-phenyl)piperazine described above except that 2-fluoro-6-trifluoromethylbenzonitrile was used as the starting material. To a solution of 4-(2-cyano-5-trifluoromethyl-phenyl)piperazine (1.35 g, 5.29 mmol, 1.0 eq.) in dioxane (40 mL) was added a solution of DIBAL as heptane (1.0 M in heptane, 13.2 mL, 13.22 mmol, 2.5 eq.). The resulting mixture was stirred at rt. for about 3 days. The mixture was transferred via cannula to 0.5 M Rochelle salt and stirred for about 2 hours. NaHCO₃ (1.3 g, 15.9 mmol, 3.0
- 20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-137-

5 eq.) and di-tert-butyl dicarbonate (1.7 g, 7.29 mmol, 1.5 eq.) were added and the mixture was stirred at r.t. overnight. The mixture was partitioned between EtOAc (100 mL) and brine (50 mL). The organic layer was separated, and aqueous layer was extracted with EtOAc (2x). The combined organic extracts were washed with H₂O and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (120 g SiO₂, 40 mL/min, linear gradient 0-25% EtOAc/hexane for 10 minutes and 25% EtOAc/hexane for 20 minutes) afforded N-boc-4-(2-ferrocyl-3-trifluoromethyl-phenyl)piperazine (537 mg, 1.77 mmol, 55%). LRMS (ESI+): 359.1 [M+1]

To a solution of N-boc-4-(2-ferrocyl-3-trifluoromethyl-phenyl)piperazine (538 mg, 1 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (10 mL) was added glycine: (9.099 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq.). The mixture was refluxed overnight. The reaction was cooled to about 0°C, and NaBH₄ on alumina (10 wt% on basic alumina, 570 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.) was added. After the addition was complete, the ice bath was removed, and the mixture was stirred at r.t. for about 2 hours. The mixture was filtered through celite, washed with methanol and concentrated. The solution was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with saturated NaHCO₃ and brine. The aqueous layers were extracted with EtOAc (2x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by Bush chromatography (35 g SiO₂, 40 mL/min, linear gradient 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ for 25 minutes and 10% MeOH/CH₂Cl₂ for 7 minutes) gave the title compound (293 mg, 0.72 mmol, 72%). LRMS (ESI+): 414.3 [M+1]

25

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-135-

- 5 Preparation 74A (Derivatives of 1-Boc-4-(2-amino-phenyl) piperazine)
1-Boc-4-(2-amino-phenyl) piperazine



- 10 To a solution of 8-(2-nitrophenyl) piperazine (10 g, 145 mmol) and triethylamine (20.3 mL, 205 mmol) in 600 mL of CH_2Cl_2 was added Boc-O (36 g, 176 mmol). After stirring overnight, the solution was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford an orange oil. To a solution of the oil in 2 L of ethanol was added 5 g of 5% Pd/C. After shaking under 60 psi H_2 overnight, the solution was filtered and concentrated to afford about 30g (1440
15 μmol , 97%) of 1-boc-4-(2-aminophenyl) piperazine as a brown solid. LRMS: 278.1 (M+1)

- Preparation 75A
1-Boc-4-(2-dimethylamino-phenyl) piperazine



- 20 To a solution of 1-boc-4-(2-nitrophenyl) piperazine (500 mg, 1.63 mmol, 1.0 eq) in IPA (20 mL) was added formaldehyde (5.3 mL, 37% solution in H_2O , 6.07 mmol, 2.5 eq) and 10% Pd/C (125 mg, 25 wt%). The mixture was shaken under hydrogen at 60 psi

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-139-

- 5 overnight. The mixture was filtered and diluted with CH_2Cl_2 . The aqueous solution was separated, and the organic solution was dried (Na_2SO_4), filtered through a pad of celite and concentrated. Purification by flash chromatography (35 g SiO_2 , 40 mL/min, linear gradient 0-15% $\text{EtOAc}/\text{hexane}$ for 30 minutes and 15% $\text{EtOAc}/\text{hexane}$ for 15 minutes) gave about 480 μg (3.57 mmol, 97%) of the title compound as a solid. LRMS (ESI+): 366.2 (M+1)

12

Preparation 76A

3-Boc-4-(2-(isobutylamido)-phenyl)-piperazine



- 15 To a solution of 1-Boc-4-(2-(isobutylamido)-phenyl)-piperazine (2.77 g, 10 mmol), methyl amine (2.8 mL, 20 mmol), and DMAP (70 mg, 0.57 mmol) in 50 mL of CH_2Cl_2 was added isobutyl alcohol (1.15 mL, 11 mmol). After stirring overnight, saturated aqueous sodium bicarbonate was added and the solution was concentrated. The solution was diluted with EtOAc , washed with 1 M HCl, water, saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford about 3.29g (9.4 mmol, 94%) of the title compound. LRMS: 348.2 (M+1)
- 20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-140-

Preparation 27A

1-Boc-4-(2-(3-methyl-isobutyramino)-phenyl)-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 26A,

except that isobutyl chloride was used instead of isobutyl chloride. LRMS (ESI⁺): 362.2 (M⁺)

Preparation 28A

1-Boc-4-(2-isobutyramino-phenyl)-piperazine



To a solution of 1-Boc-4-(2-isobutyramino-phenyl)-piperazine (2.72 g, 7.6 mmol) in 50 mL of THF was added HCl-THF (34 mL of 1 M solution in THF, 24 mmol). After stirring for about 1 hour at 60°C, the solution was cooled to r.t. and then 25 mL of 1 M NaOH was added. After stirring for about 2 hours, tris and EtOAc were added. The organic solution was washed with water (2x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (Biotage 40L column, 0 to 30%

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-141-

- 5 EtOAc/hex. linear gradient over 48 min at 35 mL/min) afforded about 2.35g (7.0% yield, 99%) of the title compound. **LCMS:** 334.2 (M+1)

Preparation 79A**1-[1-(4-(2-methanesulfonylphenyl)-piperazin**

- 10 To a solution of 1-[4-(2-azidoethyl)-piperazine] (5.55 g, 20 mmol) and triethylamine (5.6 mL, 40 mmol) in 200 mL of CH₂Cl₂ was added methanesulfonyl chloride (1.55 mL, 20 mmol). After stirring for about 4 hours, the solution was concentrated, and the residue dissolved in 200 mL of EtOAc. The solution was washed with 1 M HCl (2x), water and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford about 6.68 g (18.8%
15 yield, 94%) of the title compound as a brown solid. **LCMS:** 356.1 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-142-

Preparation 10A

1-[3oc-4-(2-(3,3-Dimethyl-1-oxido-phenyl)-piperazine



- To a solution of 1-[3oc-4-(2-(3,3-Dimethyl-1-oxido-phenyl)-piperazine (270 mg, 1.0 mmol) and
 10 Et_3N (400 microliter, 2.89 mmol) in 10 mL of CH_2Cl_2 , was added dimethylbenzyl chloride
 (335 microliter, 1.68 mmol). After stirring for about 1 hour, DMAP (10 mg) was added.
 After stirring for about 3 days, another 900 microliter of Et_3N and 270 microliter of
 dimethylbenzyl chloride were added. After stirring overnight, the solution was diluted
 with EtOAc , washed with 1 M HCl (2x), saturated sodium bicarbonate, water and brine, and
 15 then dried (MgSO_4), filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (5
 g SiO_2 , 20 to 50% EtOAc /hexanes, over 30 minutes at 35 mL/min) afforded about 20 mg
 (0.027 mmol, 6%) of the title compound as a white solid. $^1\text{H NMR}$: 3.49.2 (M+)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-143-

5

Preparation 81A

1-boc-4-[2-(3-acetyl-4-oxido-phenyl)-piperazin-10



- To a solution of 1-boc-4-(2-aminophenyl)-piperazine (270 mg, 1.0 mmol) in 10 mL of THF was added isocyanyl isocyanate (90 μ L, 1.46 mmol). After stirring for about 1 hour, another 90 microliter of isocyanyl isocyanate was added. After stirring for about 5 days, another 290 microliter of isocyanyl isocyanate was added. After stirring overnight, the solution was concentrated. Purification by silica gel chromatography (25 g SiO₂, 20 to 30% EtOAc/hexanes, over 90 minutes at 35 mL/min) afforded about 240 mg (0.66 mmol, 66%) of the title compound as a white solid. LRMS: 362.2 (M+).

15

Preparation 82A

1-boc-4-[2-(2-methyl-2-oxoethyl)-4-oxido-phenyl]-piperazin-10



- To a solution of 1-boc-4-(2-aminophenyl)-piperazine (1.07 g, 3.9 mmol) in 50 mL of DMF was added NHE (240 mg of a 50% dispersion in oil, 9 mmol). After stirring for about 15 minutes at r.t., tetrabutyl iodide (420 μ L, 3.55 mmol) was added.

20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-144-

- 5 and the solution warmed to 60°C. After stirring at 60°C overnight, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with EtOAc. The solution was washed twice with water and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (60M Kieselgel column, 10-30% linear gradient EtOAc/Hex, over 45 min at 35 mL/min) afforded about 1.07 g (2.6 mmol, 87%) of the title compound as a white foam. LRMS: 412.3 (M^+)
- 10

Preparation 83A

1-Boc-4-[2-(methoxymethyl-oximino)-phenyl]-piperazine



- 15 The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A except that methyl iodide was used and K_2CO_3 instead of NaH as the base. LRMS (ESI+): 370.2 (M^+)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-145-

Preparation 84A

1-Boc-4-[2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A except that ethyl iodide was used and K_2CO_3 instead of NaH as the base. LRMS (ESI+): 384.2 (M+)

Preparation 85A

1-Boc-4-[2-(n-butyl-methanesulfonyl-amino)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A except that n-butyl iodide was used. LRMS (ESI+): 412.2 (M+)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-146-

5

Preparation 86A

1-Boc-4-[(2-[(2-ethyl-4-tert-butyl-6-methylphenyl)-amino]-phenyl)-piperazine]



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A, except that 1-bromo-2-ethylbenzene was used. LRMS: (ES+): 440.2 (M+1)

10

Preparation 87A

1-Boc-4-[2-(cyclohexylmethyl-methylamino)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A, except that bromomethyl cyclohexane was used. LRMS: 452.2 (M+1)

15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-147-

5

Preparation 82A**1-[2-(4-(2-cyclohexylthioethyl)-methanesulfonyl-oximino-phenyl)-propanoate]**

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A except that bromoethyl cyclohexane was used. LRMS (ESI⁺): 424.1 (M+1)

10

Preparation 83A**1-[2-(4-(2-cyclopropylthioethyl)-methanesulfonyl-oximino-phenyl)-propanoate]**

15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 82A except that bromoethyl cyclopropane was used. LRMS (ESI⁺): 410.1 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-148-

Preparation 30A

1-Boc-4-[2-(methanesulfonyl-3-methyl-butyl)amino]-phenyl] piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 32A except that 1-(6-bromo-3-methyl) butane was used. LRMS (ESI+): 426.2 (M+1)

Preparation 31A

1-Boc-4-[2-(1,1-dioxo-2-sulfamoylbutyl)amino]phenyl]piperazine



To a solution of *N*-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine (555 mg, 2.0 mmol) and Et₃N (837 μ L, 6 mmol) in 20 mL of CH₂Cl₂ was added 3-ethoxypropanesulfonyl chloride (255 μ L, 2.1 mmol). After stirring for about 30 minutes, the mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate, diluted with EtOAc, washed with 1 M HCl, water and brine, and then dried (MgSO₄), filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (35 g SiO₂, 10 to 30% EtOAc/hexanes, over 30 min at 35 mL/min) afforded about 781 mg (1.37 mmol, 95%) of *N*-Boc-4-[2-(3-ethoxy-propoxy-1-sulfonyl-amino)-phenyl]-piperazine as a white solid. LRMS (ESI+): 414.1 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-149-

- 5 To a solution of *N*-*tert*-4-[2-(3-chloropropylamino)phenyl]piperazine (593 mg, 1.42 mmol) in 140 mL of DMF was added NaH (567 mg of a 60% dispersion in oil, 1.4 mmol). After stirring for about 1 hour, the mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate, diluted with EtOAc, washed with water and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford about 749 mg of *N*-*tert*-4-[2-(1,1-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)-2-yl]phenyl]piperazine. LRMS (ESI⁺): 382.1 (M+1)
- 10

Preparation 92A

1-*tert*-4-[2-(3-chloropropylamino)phenyl]-piperazine

- 15 To a solution of 1.0 g (4.4 mmol) of 1-*tert*-4-[2-(3-chloropropyl)-piperazine and 1.1 mL (6.6 mmol) of triethylamine in 12 mL of DCM was added 0.63 mL (6.6 mmol) of ethanediol chloride, and the mixture was stirred at rt. for about 16 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed once with 10% aqueous sodium bicarbonate and then once with saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic portion was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography (Elutap, 40% ethyl acetate/hexanes) of the residue afforded about 0.73 g (45%) of the title compound. LRMS (ESI⁺): 368 (M+1)
- 20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

- 150 -

5

Preparation 93A**1-Boc-4-(2-(4-benzamidothiophenyl)-phenyl)-piperazine**

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 92A except that *n*-butanethionyl chloride was used. LRMS (ESI⁺): 396 (M+1)

10

Preparation 94A**1-Boc-4-(2-(4-isopropylthiophenyl)-phenyl)-piperazine**

15

The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 92A except that isopropylthionyl chloride was used and DIEA was used as the base. LRMS (ESI⁺): 384.3 (M+1)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-151-

5

Preparation 55A

1-Boc-4-(2-benzoylphenylamino-phenyl) piperazine



This title compound was prepared in a manner similar to Preparation 92A

10 except that benzoyl chloride was used. LRMS (ESI+): 418.1 (M+1)

Preparation 56A

1-Boc-4-(2-phenylacetophenylamino-phenyl) piperazine



15

This title compound was prepared in a manner similar to Preparation 92A

except that acetophenyl chloride was used. LRMS (ESI+): 432 (M+1)

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-132-

Preparation 97A

1-Boc-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-N,N-dimethylformamide



- 10 To a 0°C anhydrous methylene chloride (10 mL) solution of 1-Boc-4-(2-amino-phenyl)-piperazine (1.0 gm, 5.61 mmol), and TEA (0.69 mL, 4.93 mmol) was added diisobutylazuloyl chloride (0.46 mL, 4.33 mmol). The bath was removed after 5 minutes, and the reaction was stirred under a nitrogen atmosphere for about 3 days and refluxed for 1 day. The mixture was diluted with methylene chloride and 1N HCl. The separated aqueous layer was extracted with methylene chloride (2x). The combined organics were dried (anhydrous sodium sulfate), and concentrated to afford a solid. Silica gel chromatography (0 to 5% methanol in methylene chloride) gave about 0.2g (14%) of the final product. LRMS (ESI+) 383.3
- 15

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-153-

Preparation 26A

1. Boc-4-[2-(acetyl(4-isobutyl)-amino)-phenyl]-piperazine



- To a solution of N-boc-4-(2-isobutylamino-phenyl)-piperazine (333 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq), Et₃N (0.42 mL, 3.0 mmol, 3.0 eq) and DMAP (6 mg, 0.05 mol, 0.05 eq) in DCM (10 mL) was added acetic anhydride (0.14 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred at r.t. overnight. The reaction was diluted with DCM (20 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL) and brine (25 mL). The organic layer was separated and aqueous layer was extracted with DCM (2X). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford the title compound (375 mg, 1.0 mmol, 100%).
- LRMS (ESI⁺): 376.18 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

- 154 -

Preparation 99A

1-Boc-4-[2-(isobutyl-methylcarbamoyl-phenyl)]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 98A,

except that methyl chloroformate was used instead of acetic anhydride. LRMS (ESI+): 392.2
(M+)

Preparation 100A

1-Boc-4-[2-(isobutyl-isopropoxycarbonyl-phenyl)]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 98A,

except that isopropyl chloroformate was used instead of acetic anhydride. LRMS (ESI+):
410.26 (M+).

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-155-

Preparation 101A

1-Boc-4-[2-(isobutyl-(isobutoxycarbonyl-amino)-phenyl)-piperazine]



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 96A except that isobutyl chloroformate was used instead of acetic anhydride. LRMS (ESI+): 454.27 (M+1).

Preparation 102A

1-Boc-4-[2-(2,2-dimethyl-propoxy-carbonyl-isobutyl-amino)-phenyl]-piperazine



The title compound was prepared in a manner similar to Preparation 96A except that isopropyl chloroformate was used instead of acetic anhydride. LRMS (ESI+): 448.32 (M+1).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-136-

5

Preparation 16RA**4-(2-((1-acetyl-1H-imidazol-2-yl)amino)phenyl)piperazine**

To a solution of 1-boc-4-(2-aminophenyl) piperazine (554 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) in methanol was added (1-methyl-1H-imidazole-2-carbonyl)hydride (230 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.). The mixture was reflux for about 1 hour and then cool to about 0°C. Sodium borohydride on alumina (10 wt% on basic alumina, 1.13 g, 3.0 mmol, 1.5 eq.) was added. The solution was warmed to r.t. and then stirred overnight. The reaction mixture was filtered through celite and then concentrated. Purification by flash chromatography (33g SiO₂, 40 mL/min, linear gradient, 0-8% MeOH/CH₂Cl₂ for 25 minutes and then 8% MeOH for 7 minutes) afforded Boc-protected title compound (176 mg, 0.47 mmol, 24%). LRMS (ESI+): 372.3 [M+H].

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-157-

Preparation 104A

2-(N-Boc-piperidin-1-yl)-benzaldehyde



To a solution of 1-(2-cyclohexyl)-piperazine (875 mg, 2.0 mmol) in 15 mL of dioxane was added DIBAL-H (6 mL of a 1 M solution in heptane, 6 mmol). After stirring at r.t. for about 48 hours, the solution was transferred via cannula into 20 mL of 0.5 M Rochelle salt. After stirring for about 2 hours, NaHCO₃ (636 mg, 6 mmol) and Boc₂O (567 mg, 2.6 mmol) were added. After stirring overnight, EtOAc and brine were added. After separation, the aqueous solution was extracted 3 with EtOAc (5x). The combined organic layers were washed with water and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (3% SiO₂, linear gradient 10-20% EtOAc/hex over 30 min at 35 mL/min) afforded about 436 mg (1.50 mmol, 75%) of the title compound as a yellow oil. LRMS (ESI+): 291.1 (5x1)

20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-158-

Pyrimidine 102A

1-Boc-4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl phenyl) pyrimidine



- To a solution of 2-(4-benzyloxyphenyl)-1-yl-benzaldehyde (400 mg, 1.4 mmol) in pyrrolidine (0.25 mL, 4 mmol) was added titanium tetrachloride (1.2 mL, 4 mmol), and the mixture was stirred at r.t. under a nitrogen atmosphere. After about 30 minutes, the mixture was diluted with ethane (4 mL). Sodium borohydride (106 mg, 2.8 mmol) was added and the mixture was stirred for about 15 hours. Water (2 mL) was added, and the resulting suspension was filtered. The filter cake was washed with methanol (5 mL), and the filtrate was concentrated to dryness. Purification by flash chromatography (1:1 hexane/ethyl acetate) gave the title compound (470 mg, 96.8%) as a colorless oil.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.44 (m, 1H), 7.10-7.26 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.55 (s, 1-4.5 Hz, 4H), 2.92-2.99 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.49 (s, 9H). TLC (SiO₂): R_f = 0.28 (50% EtOAc/hexanes).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

- 159 -

Preparation 105A**1-Boc-4-(2-piperidin-1-ylmethylphenyl)piperazine**

The title compound was prepared in the same manner as described in Preparation 105A except that piperidine was used.

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.92-2.95 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.23-1.59 (m, 13H). TLC (SiO₂): R_f = 0.52 (90% EtOAc/hexanes)

Preparation 107A**1-Boc-4-(2-diethylaminoethyl phenyl)piperazine**

The title compound was prepared in the same manner as described in Preparation 105A except that diethylamine was used.

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.58 (s, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.88 (s, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.54 (s, *J*=7.2 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.03 (t, *J*=7.2 Hz, 6H). TLC (SiO₂): R_f = 0.56 (90% EtOAc/hexanes)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-160-

Preparation 105A

1-Boc-4-(2-(3-m-benzylaminoethyl)-phenyl)-piperazine



This title compound was prepared in the same manner as described in Preparation 105A except that dibutylamine was used.

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54-7.57 (m, 1H), 7.01-7.26 (m, 9H), 3.52 (s, 2H), 3.49-3.53 (m, 4H), 2.85-2.90 (m, 4H), 2.38 (s, 1 = 7.3 Hz, 4H), 1.60-1.90 (m, 13H), 0.84 (t, 3 = 7.3 Hz, 6H).
 ILAC (SiO₂): R_f = 0.70 (80% EtOAc/hexanes).

Preparation 105A

1-Boc-4-(2-oxopiperidin-4-ylmethyl)-phenyl)-piperazine



To a solution of 1-Boc-4-(2-formylphenyl)-piperazine (500 mg, 1.7 mmol) in methanol (10 mL) was added morpholine (348 mg, 4.0 mmol) and sodium cyanoborohydride (315 mg, 5 mmol) and the mixture was stirred for about 24 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with saturated NaHCO₃ solution (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL). The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and

20

WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-161-

- 5 concentrated. Silica gel chromatography (1:1 hexane/ethyl acetate) afforded the title compound as a colorless oil (88 mg, 30%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.58-7.40 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 4.4 (br, 4H), 3.53-3.55 (s, 6H), 2.92-2.95 (m, 4H), 2.65-2.69 (m, 4H), 1.49 (s, 9H). TLC (SiO₂): R_f = 0.44 (50% EtOAc/hexane).

19

Preparation 116A

1-Boc-4-[2-(isopropylamino-ethyl)phenyl]piperazine



- 15 The title compound was prepared in the same manner as described in Preparation 193A except that isopropylamine was used.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30-7.09 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.50 (m, 9H), 1.10-1.00 (m, 6H). TLC (SiO₂): R_f = 0.10 (25% ethyl acetate/hexane).

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-363-

Preparation 111A**1-Rac-4-[2-(Acetyl isopropyl-amino)-methyl] phenyl] piperazine**

- 1-Rac-4-[2-(Acetyl isopropyl-amino)-methyl] phenyl] piperazine (0.325 g, 0.975 mmol) was dissolved in toluene (5 mL) and cooled to about 0°C. TEA (0.54 mL, 3.9 mmol) was added, followed by dropwise addition of acetyl chloride (0.2 mL, 2.95 mmol). The solution was allowed to warm to RT. The solvents were removed under reduced pressure, and the resulting oil was purified using silica chromatography (ethyl acetate) to afford the title compound (0.650 g, 82%) as an oil.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.5-4.95 (m, 4H), 4.65 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H).

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-163-

Preparation 112A

1-Boc-4-[2-(2-acetoxy-1-methoxyethyl)-amino-ethyl]-phenyl-piperazine



The title compound was prepared in the same manner as described in

Preparation 111A except that methanesulfonyl chloride was used instead of acetyl chloride.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70-7.60 (m, 1H), 7.25-6.95 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.95-2.80 (m, 8H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.15 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H).

Preparation 113A

1-Boc-4-[2-(1-hydroxy-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl]-phenyl-piperazine



To a solution of 1-methyl imidazole (350 mg, 4.4 mmol) in 15 mL of THF at -78°C was added n-BuLi (1.5 mL of a 1.6 M solution in hexane, 2.4 mmol). After stirring for about 30 minutes, the solution was warmed to about 0°C and then stirred for about 15 minutes. The mixture was then cooled to about -78°C. A solution of N-Boc-4-[2-

formylphenyl]piperazine (350 mg, 1.0 mmol) in 5 mL of THF was added via cannula. The solution was allowed to warm slowly to r.t. overnight. After addition of saturated aqueous

WO 02/09188

PCT/US02/0517

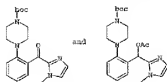
-166-

- 5 NH_4Cl and brine, the solution was extracted with EtOAc (2x). The combined organic solutions were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (35 g SiO_2 , 0 to 10% 0.2 M NH_3 in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) over 30 min at 35 mL/min afforded about 590 mg (1.59 mmol, 79%) of the alcohol as a colorless oil. LRMS (ESI+): 373.2 (M^+).

16

Preparation 134A

1-Boc-4-[2-(1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxyl)phenyl]piperazine and 1-Boc-4-[2-(acetyl-(1H-imidazol-3-yl)methyl)phenyl]piperazine



15

- To a solution of 1-Boc-4-[2-(hydroxy-(1H-imidazol-2-yl)methyl)phenyl]piperazine (200 mg, 0.734 mmol) and sodium bicarbonate (185 mg, 2.2 mmol) in 8 mL of CH_2Cl_2 was added Dess-Martin periodinane (467 mg, 1.1 mmol). After stirring for about 1 hour, 2 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate and 2 mL 0.5 M Na_2SO_3 were added. After stirring for about 1 hour, the solution was diluted with CH_2Cl_2 and washed with water and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by silica gel flash chromatography (35 g SiO_2 , 0-5% 0.2 M NH_3 in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, linear gradient over 30 min at 35 mL/min) afforded about 53 mg (0.14 mmol, 19%) of the ketone. LRMS (ESI+): 371.2 (M^+) and about 114 mg (0.28 mmol, 27%) of the acetone. LRMS (ESI+): 415.2 (M^+).

25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-165-

5

Preparation 315A

1-Boc-4-[2-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethoxy)phenyl]piperazine



- 10 To a solution of 1-Boc-4-[2-(hydroxy-(1H-imidazol-2-yl)methoxy)phenyl]piperazine (93 mg, 0.25 mmol) in 5 mL of THF was added NaH (70 mg, 0.75 mmol). After stirring for about 45 minutes, Cs₂ (75 mL, 1.25 mmol) was added. After stirring for about 30 minutes, 5 mL of THF was added followed by MeI (78 mL, 1.25 mmol). After stirring for about 1 hour, saturated aqueous NH₄Cl and brine were added. The solution was extracted with EtOAc (2x). The combined organic solutions were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (35 g SiO₂, 0 to 5% MeOH/CH₂Cl₂ over 30 minutes at 35 mL/min) afforded about 97 mg (0.21 mmol, 84%) of the sulfonate as a yellow oil. LRMS (ESI⁺): 463.2 (M+).

- 20 To a solution of the sulfonate (99 mg, 0.195 mmol) and Br₂/H₂O (50 mL, 0.967 mmol) in 2 mL of toluene at 0°C was added AIBN (50 mL of a 0.4 M solution in toluene, 0.02 mmol). Another 50 mL of the AIBN solution was added every 2 to 3 hours for 8 hours. After stirring overnight another 50 mL of the AIBN solution was added. After stirring for about 8 more hours, the solution was concentrated and filtered through celite with CH₂Cl₂. Purification by silica gel chromatography (35 g SiO₂, 0 to 5% 0.2 M NH₄ in MeOH/CH₂Cl₂ over 30 minutes at 35 mL/min) afforded about 46 mg (0.18 mmol, 60%) of the decarboxylated product as a colorless oil. LRMS (ESI⁺): 357.2 (M+).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-166-

Preparation 116A

1-Boc-4-(2-thiazol-2-ylmethyl-phenyl)-piperazine



Thiazole was lithiated with *n*-butyllithium and reacted with N-Boc-4-(2-formylphenyl)piperazine in a manner similar to preparation 113A. The resulting alcohol was deoxygenated in a manner similar to preparation 115A to afford the final compound. LRMS (ESI⁺): 360.1 (M⁺1)

Preparation 117A

1-Boc-4-[2-(2-methyl-2H-[1,2,4]oxazol-5-ylmethyl)-phenyl]piperazine



1-methylthiazole was lithiated with *n*-butyllithium and reacted with N-Boc-4-(2-formylphenyl)piperazine in a manner similar to preparation 113A. The resulting alcohol was deoxygenated in a manner similar to preparation 115A to afford the final compound. LRMS (ESI⁺): 368.2 (M⁺1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-167-

3

Experiment 115A

1-Boc-4-(2-isobutoxy-phenyl)-piperazine



- To a solution of 1-Boc-4-(2-isobutoxy-phenyl)-piperazine (560 mg, 2.0 mmol) in 10 mL of DMF was added K_2CO_3 (835 mg, 6 mmol). After stirring for about 5 minutes, isobutyl iodide (350 μ L, 3 mmol) was added. After stirring overnight at 60°C, the solution was removed to about 80°C. After diluting for about 4 hours, the solution was cooled to r.t., diluted with EtOAc, washed with water and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (25 g SiO_2 , 10 to 30% EtOAc/hexanes, over 45 minutes at 75 mL/min) afforded about 416 mg (1.25 mmol, 62%) of 1-Boc-4-(2-isobutoxy-phenyl)-piperazine as a colorless oil. LRMS (ESI+): 335.1 [M+1].

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-168-

5

Preparation 119A

1-Boc-4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethoxy)phenyl)piperazine



- 10 To a solution of 1-Boc-4-(2-hydroxyphenyl)piperazine (556 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq), (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methanol (618 mg, 6.0 mmol, 3.0 eq), triethylsilylphosphite (1.04 g, eq, 4.0 mmol, 2.0 eq.) and THF at 0°C, water was added. DEAD (0.628 mL, 6.0 mmol, 3.0 eq.) slowly so that temperature of the reaction does not rise above 10°C. After addition was complete, the ice bath was removed and the mixture was stirred at r.t. overnight. Methylal was added, and the mixture was stirred for about 15 minutes and then concentrated. Purification by flash chromatography (25 g SiO₂, 40 mL/min, linear gradient, 0-8% 2.0 M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ for 25 minutes and 95-1.0 M NH₃ in MeOH for 7 minutes) afforded the title compound (279 mg, 0.75 mmol, 37%).
- 15 1.6MS (ESI⁺): 373.3 (M⁺).

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-16b-

Preparation 121A**1-Boc-4-(2-benzylloxy-phenyl)-piperazine**

This title compound was prepared in a manner similar to Preparation 118A except that benzyl bromide was used. LCMS (ESI+): 369.1 (M+1).

Preparation 122A**1-Boc-4-(2-carboxy-phenyl)-piperazine**

To a solution of 1-(2-cyanoethyl)-piperazine (37.45 g, 200 mmol) in 500 mL of absolute ethanol was added 1000 mL of 25% aqueous KOH. The solution was heated to reflux for about 72 hours and then cooled to about 0°C. The solution was acidified with 890 mL of 5 M HCl, and then solid NaHCO₃ was added to bring the pH of the solution to about 8. NaHCO₃ (12.7 g, 120 mmol) and Boc₂O (11.4 g, 52.2 mmol) were added and the mixture was stirred overnight, which was then acidified with 5 M HCl to about pH 1. After addition of EtOAc and brine, the aqueous solution was separated and extracted with EtOAc (2x). The combined organic solutions were washed with water (2x) and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The material was purified by recrystallization from

WO 02/09188

PCT/US02/0517

FIG.

- 5 DiOAluminate is added about 40.5g (162 mmol, 81%) of the fifth compound. LEMS (ESI): 505.2 (M-1)

Preparation 122A

(2-(piperidin-1-yl-phenyl)-piperidin-1-yl-methanone)



10

- The 1-boc-4-(2-carboxy-phenyl)-piperazine (1 g, 3.26 mmol), piperidine (278
mg, 3.26 mmol), PECl (605 mg, 3.26 mmol) and DMAP (50 mg, catalyst) were dissolved in
DCM (20 mL) and stirred *in vacuo* for about 12 hours. The mixture was washed with water,
15 dried, filtered, and concentrated. The resultant foam was taken up in DCM (10 mL) and TFA
(5 mL) was added, and the mixture stirred *in vacuo* for about 2 hours. The reaction was
concentrated and subjected to SCX ion exchange chromatography followed by silica gel
chromatography to afford the final product (80% *avg.*, 71%) as a white foam. LEMS (ESI):
274.1 (M+).

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-171-

Preparation 123d

1-Boc-4-[2-(4-azaindole-5-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]piperazine



A solution of 4-(2-azaindole-5-yl-phenyl)piperazine (1.7 g, 9.0 mmol, 1.0 eq) in acetonitrile (5 g, 15 mmol, 1.5 eq) was stirred at 80°C for about 5 days. Purification by SCX (10g) ion exchange chromatography afforded crude 4-(2-azaindole-5-yl-phenyl)piperazine. LRMS (ESI+): 331.0 (M+1).

To a solution of 4-(2-azaindole-5-yl-phenyl)piperazine (1.8 g, 7.7 mmol, 1.0 eq), NaHCO₃ (978 mg, 9.2 mmol, 1.2 eq), DMAP (94 mg, 0.77 mmol, 0.1 eq) in H₂O/EtOAc (1:1) was added Boc₂O (1.6 g, 7.7 mmol, 1.0 eq). The resulting mixture was stirred at r.t. overnight, and then neutralized with 1.0 M HCl and extracted with EtOAc (X3). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (35 g SiO₂, linear gradient, 60 mL/min, 4%–10% 2.0 M NH₄ in MeOH/CH₂Cl₂ for 20 minutes and 10% 2.0 M NH₄ in MeOH/CH₂Cl₂ for 13 minutes) afforded the title compound (796 mg, 2.41 mmol, 32%). LRMS (ESI+): 331.1 (M+1).

WO 02/09188

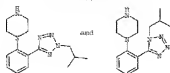
PCT/US02/0517

- 172 -

5

Propagators 12dA

4-[2-(2-methyl-1,2H-tetrazol-5-yl)-phenyl]piperazine and 4-[2-(1-isobutyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]piperazine



10

To a solution of N-boc-4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-phenyl]piperazine (320 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) in DMF (50 mL) was added K_2CO_3 (331 mg, 2.4 mmol, 2.4 eq.) and isobutyl iodide (0.16 mL, 1.2 mmol, 1.2 eq.). The mixture was stirred at r.t. overnight. The mixture is diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with H_2O (20 mL) and brine (20 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (2X). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford about 370 mg (96%, 0.96 mmol) of a mixture (69:30 by NMR) of Boc-protected title compounds favoring the 2H substituted isomer. LRMS (ESI+): 387.2 (M+1).

20

To a solution of the mixture of Boc-protected compounds from above (360 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added TFA (0 mL) and DMS (0.25 mL). The resulting mixture was stirred at r.t. for about 2 hours. The reaction solution was concentrated and purified using SCX (10 g) ion-exchange chromatography to afford a mixture of the title compounds (240 mg, 0.84 mmol, 90%). LRMS (ESI+): 287.1 (M+1).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-174-

- 5 mixture was cooled, diluted with 1000 mL of EtOAc and washed with 10% aqueous sodium bisulfite. The aqueous portion was extracted three times with EtOAc and the combined organic
- 10 were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in a small amount of DCM and filtered through 7 inches silica gel in a 2 L sintered glass funnel eluting with 25% EtOAc/hexanes. The eluent was concentrated to dryness and recrystallized from EtOAc/hexanes to afford about 116.9 g (71%) of Step B compound.
- 15 **Step C:** To a 0°C solution of (116.9 g, 401.2 mmol) material from Step B in DCM (800 mL) was added 200 mL of TBA dropwise over 15 minutes. After removing the cooling bath, the mixture was stirred for about 2.5 hours and then concentrated to dryness. This residue was dissolved in 500 mL of DCM and saturated aqueous sodium bicarbonate is slowly added until the mixture was slightly basic. The organic portion was separated and the aqueous portion is extracted two times with DCM. The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 800 mL of DCM and DQPEA (57.0 g, 441.4 mmol) was added. To the mixture was added di-*tert*-butyl dicarbonate (96.3 g, 441.4 mmol) in five portions over 45 minutes and then stirred at r.t. for
- 20 16 hours. The mixture was washed with 10% aqueous sodium bisulfite, and the organic portion was separated and the aqueous portion is extracted two times with DCM. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The remaining residue was dissolved in a small amount of DCM and filtered through 7 inch silica gel in a 2L sintered glass funnel eluting with 25% EtOAc/hexanes. The eluent was concentrated to dryness and the isomers were separated by chiral chromatography. The first eluting isomer was labeled as isomer #1 and the second eluting is labeled as isomer #2, which afforded about 52.6g (45%) of the final compound (isomer 7). ESI-MS 292 [M+].

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-175-

Preparation 2C**1-(Carboxymethyl)-1,3-dihydro-5H-indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester**

To 1-methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydro-5H-indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (52.6 g, 189.5 mmol) in MeOH (500 mL) was added 1*N* NaOH (199 mL, 199.0 mmol). The mixture is stirred at r.t. for about 48 hours and then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in water (200 mL) and extracted with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated to dryness to afford about 49.8g of the final compound (99%). ESI-MS 276 [M-1].

Preparation 2C**(2-isopropyl-2,3-dihydro-1H-indenyl-1-yl) acetic acid****Step A. (2,3-dihydro-1H-indenyl-1-yl) acetic acid methyl ester**

To the compound prepared in Preparation C1 (11.75 g, 49.41 mmol) in DCM (10 mL) was added TFA (90 mL) dropwise. After about 2 hours, the mixture was concentrated to dryness and the resulting residue was partitioned with automated aqueous sodium bicarbonate (200 mL) and EtOAc (500 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer was

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-176-

- 5 extracted with DCM (4 x 500 mL). The combined DCM extracts were combined, dried (MgSO_4), and concentrated to dryness to afford about 3.97 g (31%)

Step B: (2-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetic acid methyl ester

- To the compound obtained from Step A (0.50 g, 2.61 mmol) in dichloroethane (46 mL) was added potassium (1.76 mL, 24.61 mmol) and sodium trisecbutoxyhydride (2.48 g, 11.74 mmol). After 6 hours, the mixture was diluted with 1.0N NaOH (100 mL), and the organic portion was separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 100 mL). The combined DCM extracts were dried (MgSO_4) and concentrated to dryness to afford about 0.60 g (99%). EIS-MS 235 [M+1].

Step C: To the compound of Step B (0.55 g, 2.30 mmol) in MeOH (5.1 mL)

- 15 was added 1.0N NaOH (2.53 mL, 2.53 mmol). After two days, the solution was concentrated to dryness. The resulting residue was diluted with 1.0N HCl and twice was loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF/water (1:1) and then water. The product was then eluted from the resin with pyridine/water (1:5). The eluate was concentrated to dryness to afford about 0.43 g (58%) of the final compound. EIS-MS 220 [M+1].

Preparation 4C

(2-Methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetic acid



- 25 Step A: (2-Methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetic acid methyl ester

The compound from preparation C1 was deprotected with TFA in a manner similar to preparation 3C of Step A. To the deprotected compound (0.50 g, 2.61 mmol), in dichloroethane (46 mL), was added 37% aqueous formaldehyde solution (1.80 mL, 26.01 mmol) and sodium trisecbutoxyhydride (2.48 g, 11.74 mmol). After 3 days, the mixture

- 30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

177.

5 was diluted with 1.0N NaOH (300 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5 x 100 mL). The combined DCM extracts were dried (CaH_2) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 100% EtOAc) affording about 0.47 g (79%) of the nileglandin hemidein. ESI-MS 206 [M+1].

10 Step B: To the compound of Step A (0.34 g, 1.66 mmol) in MeOH (5.7 mL) was added 1.0N NaOH (1.87 mL, 1.82 mmol). After 7 days, the solution was concentrated to dryness. The resulting residue was diluted with 1.0N HCl and water was then loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF/acetone (1:1) and water, and the product was eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The eluent was concentrated to dryness to afford about 0.31 g (84%) of the final compound. ESI-MS 192 [M+1].

Preparation 3C



20

The above compound was prepared from Dico-1-Tri-OH as described in Preparation 3C below, except that the Wulff's amide was made by a similar procedure to that described in Synthesis, 676, 1983.

25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-175-

Purification 6c:



- Boc-D-Tic-OH (4.5g, 53.7mmol), methoxymethylamine hydrochloride
 (5.24g, 53.7mmol), HOAc (11.8g, 59.1mmol), BOPt (7.96g, 59.1mmol), DMAP (9.83ml,
 59.1mmol) and THF (50ml) were combined, and the resulting mixture was stirred for about
 18 hours *in vacuo* under nitrogen. The reaction mixture was concentrated and the residue was
 taken up in ethyl acetate. The resulting mixture was washed with 1M HCl, saturated
 NaHCO₃ and brine, which was then dried via filtration through phase separator paper.
 Removal of solvent gave a residue, which was chromatographed on silica gel using (1:1
 ethylacetate:hexane) to give about 22.3g of Boc-D-Tic-NMeOMe (Waters 1500).
 Lithium aluminum hydride (1.6M in THF, 5.1ml, 5.0mmol) was slowly
 added to the Weinreb amide prepared above (1.28g, 4.00mmol) in THF (35ml) at 0°C. The
 reaction mixture was stirred at 0°C for about 15 minutes. Aqueous H₂SO₄ (970mg in 20ml
 H₂O) was slowly added followed by diethylether. The organic phase was separated and the
 aqueous layer was extracted with diethylether. The organic phases were combined and
 washed with aqueous 1M HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and brine, which was then dried
 over Na₂SO₄. Removal of solvent afforded about 780mg of the final compound. MS: m/z
 260.

25

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-129-

Preparation 2C

(E)-N-ethyl-2,3-dihydro-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-4-carboxylic acid methyl ester

- 10 The compound from preparation C1 was deprotected with HFA in a manner similar to preparation 3C of Step A. To the deprotected compound (0.50 g, 2.61 mmol) and isopropylaldehyde (2.16 mL, 24.51 mmol) in dichloroethane (46 mL) was added sodium trimetoxysilylhydride (2.48 g, 11.74 mmol). After reacting about 3 hours, the mixture was diluted with 1.0 N NaOH (100 mL) and partitioned. The aqueous layer was
- 15 extracted with DCM (3x75 mL). The DCM layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a brown residue. The residue was purified via silica gel chromatography (eluent: ethyl acetate/hexanes (1:1)). The purified fractions were combined and concentrated to give the title compound as a brown oil (0.51 g, 77%). MS ES 249.2 (M+H)
- 20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-HCl-

Preparation 8C

(2-Ethyl-2,3-dihydro-1H-metadol-1-yl)-acetic acid



- 10 To a solution containing the compound 7C (0.47 g, 1.85 mmol) in methanol (5-2 mL) was added 1.0 N NaOH (2.08 mL, 2.08 mmol). After reacting about 2 hours, the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with 1.0 N HCl and water was loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water and THF/water (1:1), and the product was eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The pyridine washes were concentrated under reduced pressure, and extracted with acetone to give the title compound as brown solids (0.28 g, 54%). MS ES
- 15 734 (9 (M-1))

Preparation 9C

- 20 Step A: To a solution of *N*-Boc-4-Fluoro-D-Phe (2.37g, 8.366 mmol) in methanol, 2 mL of concentrated sulfuric acid was added. The mixture was heated to reflux overnight and then concentrated in vacuo. MS M+1 196.1
- 25 Step B: To an ice cold mixture of 1.65 g (8.367 mmol) of compound from Step A, 1.353 mL of pyridine and ethyl chloroformate (0.818 mL, 8.869 mmol) is added slowly with stirring for about 30 minutes giving white solid. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x). The

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-181-

- 5 randomized organic solution was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo to give about 2.17g of yellow oil (56%). MS M+1 270.1

Step C: A mixture containing 2.17g (8.06 mmol) of the compound from Step B, paraformaldehyde (0.354g, 8.46 mmol), and 10 mL of 3:1 glacial acetic acid:acetic
sulfuric acid was stirred at r.t. for about 48 hours. The mixture was partitioned between
10 water and diethyl carbonate. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined
EtOAc solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The
dried product was purified by column chromatography eluting with 25% EtOAc in hexane
to give about 1.31g (53%) of colorless oil. MS: M+1 282.1

- Step D: A solution of 1.31g (4.656 mmol) of material from Step C in 20 mL
15 of 5N HCl was heated to reflux for about 24 hours. The solution was concentrated in vacuo.
The resulting white solid was washed with ether to afford about 0.87g (81%). MS M+1
196.1.

Step E: To a solution of 0.87g (3.755 mmol) of material from Step D in 20
ml of 1:1 dioxane/water, di-*n*-butyl-dicarbonate (0.901g, 4.131 mmol) and 2.355 mL (16.90
20 mmol) of TEA were added. The mixture was allowed to stir at r.t. overnight. The mixture
was diluted with EtOAc, and the separated aqueous layer was extracted with EtOAc (3x).
The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated
in vacuo to give about 0.84g (58%) of the final compound. MS M+1 284.1.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-182-

Preparation 10C:



- Step A: By following a procedure of Preparation 28C, Step A and 1.0g (5.58 mmol) of 1-methyl-DL-phenylethanol, about 1.4g of ester was prepared. MS M+1 194.1
- Step B: By following a procedure of Preparation 28C, Step B and 1.08g (5.59 mmol) of material from Step A, about 1.48g (100%) of product was prepared. MS M+1 266.1
- Step C: By following a procedure of Preparation 28C, Step C and 1.48g (5.59 mmol) of material from Step B, about 1.25g (100%) of product was prepared. MS M+1 278.1
- Step D: By following a procedure of Preparation 28C, Step D and 1.25g (5.59 mmol) of material from Step C, about 1.23g of product was prepared. MS M+1 392.1
- Step E: By following a procedure of Preparation 28C, Step E and 1.33g (5.84 mmol) of material from Step D, about 1.70g (100%) of the final compound was prepared.
- MS M+1 292.2

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-183-

Desipratensin, 11C



5

Step A: By following a procedure of Preparation 28C, Step A and 2.0g (11.16 mmol) of (1-methyl-4) phenylamine, about 2.15g of ester was prepared. MS M+1 194.1

10 Step B: By following a procedure of Preparation 28C, Step B and 2.15g (1.18 mmol) of material from Step A, about 1.46g (69%) of product was prepared. MS M+1 266.1

Step C: By following a procedure of Preparation 28C, Step C and 1.46g (5.50 mmol) of material from Step B, about 0.74g (49%) of product was prepared. MS M+1 272.1

15 Step D: By following a procedure of Preparation 28C, Step D and 0.74g (2.67 mmol) of material from Step C, about 0.54g (69%) of product was prepared. MS M+1 192.1

Step E: By following a procedure of Preparation 28C, Step E and 0.54g (2.37 mmol) of material from Step D, about 0.54g (70%) of the final compound was prepared. MS M+1 292.3

20

WO 2004/09188

PCT/US2003/017

186

Preparation 12C



- Step A: By following a procedure of Preparation 28C, Step A and 0.65 g (1.95 mmol) of N-Boc-4-oxo-4H-pyrimidin-2-ylidene, about 0.6 kg of ester was prepared. MS M+1 248.0
- Step B: By following a procedure of Preparation 28C, Step B and 0.66 g (1.99 mmol) of material from Step A, about 0.60 g (96%) of product was prepared. MS M+1 250.1
- Step C: By following a procedure of Preparation 28C, Step C and 0.6 g (1.879 mmol) of material from Step B, about 0.37 g (59%) of product was prepared. MS M+1 352.1
- Step D: By following a procedure of Preparation 28C, Step D and 0.37 g (1.117 mmol) of material from Step C, about 0.11 g (35%) of product was prepared. MS M+1 216.1
- Step E: By following a procedure of Preparation 28C, Step E and 1.11 g (0.391 mmol) of material from Step D, about 0.234 g (>100%) of the final compound is prepared. MS M+1 244.1

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-183-

Preparation 13C

Lithium; (2-tert-butoxycarbonyl-4,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl) acetate



- 10 Step 1: (1-(2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl)acetic acid methyl ester
To a solution 100.4g (52mmol) of (2-tert-butoxycarbonyl-isoquinolin-1-yl) acetate (100.4g, 52.0 mmol) in 200 mL methanol was added 40mL of 2.3 M HCl in methanol. The mixture was stirred overnight and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, brine, and then dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to afford about 109.5g (100%) of the title compound. EIS-MS: 206 (M+).
- 15 Step 2: 3-methoxycarbonylmethyl-2,4-dihydro-1,4-dioxepino-2-carboxylic acid methyl ester
To a 0°C solution of material from Step 1 (50.5g, 249.0 mmol) in 250 mL dry THF was added di-tert-butyl dicarbonate (59.3g, 270.0 mmol) in 50 mL dropwise. After stirring for about 45 minutes, the mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo. Chromatography of the residue afforded both enantiomers of the title compound.
- 20 EIS-MS: 206 (M+).
- 25 Step 3: To a solution of material from Step 2 (10.2g, 33.4 mmol) in 220 mL of dioxane was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (1.67g, 39.8 mmol) in 110 mL water in portions to maintain a temperature below 30°C. The mixture was stirred for about 16 hours and concentrated in vacuo to afford about 11.2g of the final compound.

WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-185-

5 EIS-MS: 292 (M+1).

Preparation 16C

Indinavir, (2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-oxoquinoline-3-yl)-acetate



10

Step 1: (1,2,3,4-Tetrahydro-6-oxoquinoline-3-yl)-acetic acid methyl ester

The material from Preparation of 13C Step 2 (9.94g, 32.7 mmol) was mixed with 500 μ L cold 4M HCl in acetonitrile and stirred at r.t. for about an hour. The mixture was concentrated to vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and then washed with saturated sodium bicarbonate and brine. The organic portion was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to vacuum to afford about 6.9g (100%) of the title compound. EIS-MS: 206 (M+1).

15

Step 2: (2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-oxoquinoline-3-yl)-acetic acid methyl ester

20 ester

To a solution of material from Step 1 (6.71g, 32.0mmol) in 175 mL of dichloromethane was added 3750 aqueous formaldehyde (22.6mL, 360mmol). After about 10 minutes, sodium triacetoxyborohydride (31.2g, 147.6mmol) was added in 2 to 3 g portions with some cooling to maintain ambient temperature. The mixture was stirred for about 16 hours and DCM and water was added. The mixture was adjusted to pH 9-10 with 5N sodium hydroxide. The organic layer was separated, washed with brine, and then dried (Na_2SO_4) and concentrated to vacuum. Chromatography (silica gel, 5% (2N ammonia in methanol)/DCM) of the residue afforded about 6.9g (96%) of the title compound. EIS-MS: 220 (M+1).

25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-181-

- 5 **Step 6:** To a solution of material from Step 2 (6.45g, 18.9 mmol) in 120 ml. dichlorane was added lithium hydroxide monohydrate (1.02g, 22.7 mmol) in 65 ml. water in portions keeping the temperature below 30°C. After about 16 hours, the mixture was concentrated *in vacuo* to afford about 8.12g of the final compound. EES-MS: 206 (M+1).

- 10 **Purification:** ISCO
1,1-Dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester



- 15 To a solution of the lithium salt of 1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (1.5 g, 3.76 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (20 mL) and CH₂Cl₂ (2 mL) at 0°C was added a solution of triethylsilyldiazomethane (2.0 M in hexanes, 5.7 mL, 2.0 eq.). The resulting mixture was warmed to r.t. and stirred overnight, and then the solution was concentrated. Purification by flash chromatography (12% g SiO₂, linear gradient, 40 mL/min, 1:1 EtOAc/hexanes for 33 minutes) afforded about 900 mg of the final compound (90%). LdMS (electrospray): 250.2 (M+1).
- 20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-188-

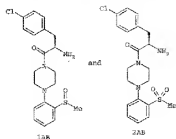
5 "A Domain" and "B Domain" Construction

Preparation 1A,B and 2A,B

1-(D-p-Cl-Ph)-4-(2-methanesulfonyl-phenyl)piperazine

2A,B

10 1-(D-p-Cl-Ph)-4-(2-methanesulfonyl-phenyl)piperazine



Commercially available 1-(2-methoxythiophenyl)piperazine was coupled to

15 8-oxo-p-Cl-D-Ph-OH in a manner substantially similar to that described in coupling procedure 1. To a solution of the coupled product (100 mg, 0.204 mmol) in 5 mL of CH_2Cl_2 cooled to -78°C was added m-chloroperoxybenzoic acid (49 mg, 0.204 mmol). After stirring for about 30 minutes, the reaction was quenched with 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic solutions were washed with saturated sodium bicarbonate, dried

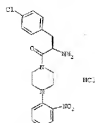
20 (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (50 g SiO_2 , linear gradient 0-10% methanol/ CH_2Cl_2 , 50 mL/min, over 30 minutes) afforded about 46 mg (0.050 mmol, 45%) of the sulfonide and 60 mg (0.115 mmol, 36%) of the sulfone. Each of these is separately deposited in manner substantially similar to that described in coupling procedure 1.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-189-

Preparation 3AB



1-(2-chlorophenyl)piperazine (3.13g, 15.1mmol), Boc-D-4-

- chlorophenylisocyanate (6.57g, 15.1mmol), EDCI (3.19g, 16.6mmol), HOBT (2.21g, 16.7mmol) and DMAP (2.63ml, 15.1mmol) were added to THF. The resulting mixture was stirred overnight at r.t. under a nitrogen. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with 1M HCl, diluted with NaHCO₃ and brine and then dried with MgSO₄. Removal of the solvent gave a residue, which was chromatographed on normal phase (ethyl acetate/hexane 1:1) to give about 6.8g of the Boc-protected compound.

The Boc-protected compound (6.8g, 14.1mmol) was dissolved in 6M HCl/dioxane (230ml), and the resulting mixture was stirred at r.t. for about 16 hour. The mixture was concentrated in vacuo to give about 5.1g of the final compound.

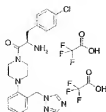
20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-190-

Preparation 5AB



- The mixture of pyrazine from Preparation 5AA (6.99g, 28.76mmol), *N*-Boc-D-Cl₂Ph (8.624g, 28.76 mmol), HATU (10.94g, 28.76 mmol) and DIEA (25.91 mL, 143.5 mmol) in 150 mL of DCM was stirred at r.t. overnight. The mixture was partitioned between water and CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified through silica gel columns using 10% MeOH to BzOAc to give Boc-protected product. The Boc-protected compound was treated with 1:1 TFA/CH₂Cl₂. The mixture was stirred at r.t. for about 2 hours and then concentrated in vacuo to afford the final compound (13.9g, 74%), MS M⁺ 425.2.

WO 02/09188

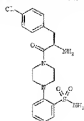
PCT/US02/0517

191

5

Preparation 5A8

1-(D-p-Cl-Phen-4-yl)-4-(2-aminoethyl)phenylpiperazine



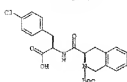
1-(2-aminoethyl)phenylpiperazine from preparation 5A was coupled to
 30 4-((p-Cl-D-Phen-4-yl)-2-aminoethyl)phenylpiperazine in a manner similar to
 coupling procedure 1, Steps 1 and 4.

"B Domain" and "C Domain" Construction

15

Preparation 18C

N-Boc-D-Tic-D-p-Cl-phen-OH



Step 1. The HCl salt of R-D-p-Cl-Phen-OH (25.9g, 129mmol) was dissolved
 20 in water (200mL). Ethyl acetate (200mL) was added followed by addition of a saturated

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-PG2-

- 5 sodium bicarbonate solution. The mixture was stirred for about 5 minutes, and then the organic layer was separated, washed with water (300ml), and dried over magnesium sulfate. Concentration of the mixture under reduced pressure produces a white solid (32.2 g). The solid was then dissolved in methylene chloride (200ml), D-Boc-Tyr (35.8g, 179mmol) and 4-allylpyrrolidinopyridine (5mg). The mixture was cooled to 0°C and DCC (24.7g, 120mmol) was added in two portions. After stirring for about 20 minutes, the ice bath was removed and the solution was allowed to warm to r.t. The solution was diluted five about 4 times and then diluted with water (400ml). The organic layer was washed with water (1x), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a clear oil (70g). Column chromatography (5% ethyl acetate/hexane) afforded about 55.6g of the intermediate Boc-D-Tic-D-p-41-Phe-OMe (53%).
- 15 ¹H NMR(DMSO) (Two resonances observed) δ: 8.26(d, 1H), 8.16(d, 0.5 H), 7.26(d, 2H), 7.00-7.19(m, 8H), 4.66(m, 0.5H), 4.23-4.96(m, 4.5H), 3.58(s, 3H), 2.51(s, 1.5H), 2.77-3.10(m, 6H), 1.42(s, 3H), 1.21(s, 9H). MS(ESI) 473.0(M⁺), 471.1(M⁺).
- Step 2: The compound of Step 1 (54.3g, 114mmol) was dissolved in methanol (170ml). The solution was cooled to 0°C with an ice bath and 1N NaOH (280ml) is added dropwise. After vigorous stirring for about 20 minutes, the mixture was warmed to about 25°C. The solution was concentrated under reduced pressure to give yellow oil. The oil was dissolved in water (200ml) and the pH is adjusted to about 1. Ethyl acetate (200ml) was added, and the organic layer was separated and dried over magnesium sulfate.
- 25 Concentration of the organics produced about 46.5g of the final compound.
- ¹H NMR(DMSO) (Two resonances observed) δ: 7.98(d, 1H), 7.82(d, 0.5 H), 6.90-7.41(m, 10H), 4.20-4.70(m, 8.5H), 2.60-3.20(m, 8.5H), 1.32-1.41(m, 18H). MS(ESI) 459.1 m/z(M⁺), 457.1(M⁺).

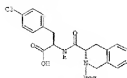
30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

- 193 -

5

Preparation 28C

The above compound was prepared using N-Boc-L-Tyr-OH as described in

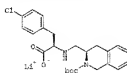
10 Preparation 18C

¹H NMR(DMSO) (Two isomers observed) δ7.96(d, 1H), 7.72(d, 0.5 H), 6.90-7.41(m, 16H), 4.0-4.70(m, 8.5H), 2.60-3.20(m, 8.5H), 1.32-1.41(m, 19H). MS (ES) 459.1 m/z(M⁺), 457.1(M⁻).

15

Preparation 38C

Lithium; 2-[(2-tert-butoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)methyl]-3-(4-chlorophenyl)propionate



20

Step A: 3-[(2-tert-butoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]2,4-dihydroxy-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid intermediate

To a 0°C solution of 6-Chloro-3-O-Me (6.27 g, 25.1 mmol) and sodium azide (8.23 g, 100.0 mmol), in 850ml dry MeOH, was added the aldehyde from Preparation 6C (9.8g,

WO 02/09188

PCT/US02/0517

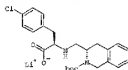
-194-

- 37 (mmol) in 50ml MeOH. The mixture was stirred for about 15 minutes and then sodium cyanoborohydride (2.37g, 37.6mmol) was added. The cooling bath was removed and the reaction stirred for 16 hours at r.t. The mixture was concentrated to dryness and the resulting residue taken up in water and 1 ml of 1M HCl. The mixture was extracted with EtOAc, and the organics were washed with saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na₂SO₄) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 2:1 hexane/EtOAc) affording about 5.62g (75%), EIS-MS 439 [M+1].

- Step B. To a (2°C) solution of material from Step A (1.11g, 2.42mmol) in dioxane (15ml) was added a solution of lithium hydride (0.10 g, 2.42mmol) in water (7.5 ml.). The mixture was stirred for about 16 hours and then concentrated to dryness affording about 1.08g (100%) of the final compound. EIS-MS 445 [M+1].

Preparation 3B:

- Aldehyde: 2-((2-tert-butoxycarbonyl-4,2,6,4-tetrahydro-isoquinolin-3-yl)methyl)-3-(4-chlorophenyl)propionaldehyde



- The above compound was prepared in a manner similar to the preparation 3BC above except that aldehyde from Preparation 3C was used.

WO 02/09188

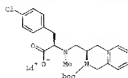
PCT/US02/0517

-P3-

5

Preparation 58C

Preparation of Lithium 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)methyl]-
methyl-5-methyl-3-(4-chloro-phenyl)-propionate



10

Step A: To a solution of 2-[(2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxypropionyl-
ethylamino)-methyl]-5,6-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester from
preparation 58C Step A (0.60 gm, 1.31 mmol) in anhydrous methanol, was added sodium
acetate (0.54 gm, 6.54 mmol). The solution was brought to pH 5-6 with 3-4 drops of glacial
acetic acid. Aqueous formaldehyde (37% by wt, 0.09 mL) was added. The solution was put
under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C. After about 15 minutes, sodium
cyanoborohydride (0.29 gm, 3.93 mmol) was added and mixed into the reaction with
anhydrous methanol (5 mL). The mixture was stirred *in vacuo* overnight, and then concentrated
in vacuo and reconstituted in aqueous sodium bicarbonate and ethyl acetate. After separation
of phases, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2X), and all organics were
combined, dried (anhydrous sodium sulfate), filtered, and concentrated to an opaque white oil (0.64
gm). Chromatography (0 to 20% ethyl acetate in hexane) gave about 0.6 g of methylated
product as a clear oil (97%). MS (*m/z*, ES+): 473.2.

Step B: A solution of LiOH·H₂O (0.05 gm, 1.27 mmol) in distilled water (4
mL) was added to a solution of the material from Step A in 1,4-dioxane (8 mL), and the
reaction was cooled slightly in an ice-water bath. The mixture was stirred under a nitrogen
atmosphere at *rt.* overnight. An additional 1.5 eq. of LiOH·H₂O (0.08 gm) were added as an
aqueous solution (4 mL), and the mixture was stirred at *rt.* over the weekend. The mixture

25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-196-

- 5 was concentrated, and then combined with THF and concentrated (1x) to help dry the material. The resulting foam was dried *in vacuo* overnight in a vacuum oven to give about 0.67 g of final compound as a white foam (114%). MS (*m/z*, ES+): 459.2.

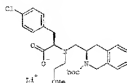
10

Preparation 58C

Lithium 2-[(2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylacetyl)-(4-methoxy-

ethyl)-am

ino)-5-(4-chlorophenyl)-propanoate



15

- 20 **SYNTHESIS:** To a solution of methoxyacetaldehyde (0.15 gm, 2.05 mmol), 3-[(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxyethylamino)-acetyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester from preparation 38C Step C (0.31 gm, 0.66 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added. After stirring overnight under a nitrogen atmosphere at *rt*, additional acetaldehyde (0.25 gm) dissolved in anhydrous THF (10 mL) was added, and the mixture was stirred for about 8.5 hours. The mixture was quenched at *rt* with 2N NaOH (5 mL). The aqueous phase was separated from the organic and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organics were washed with a brine solution, and then dried, filtered and concentrated. Chromatography (gradient of ethyl acetate in hexanes, 0 to 12%) given about 0.27g of 3-[(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxyethylamino)-acetyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a yellow oil (70%). MS (*m/z*, ES+): 517.2.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

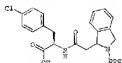
-197-

- 5 **Step B:** To a solution of the acetal from Step A, in 1,4-dioxane was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (0.05 g, 1.11 mmol) to distilled water (2 mL). The mixture was stirred overnight at r.t. and then concentrated to a white residue. Addition of THF and concentration (3x) gives the lithium carboxylate as a foam. The foam was dried overnight under vacuum to afford about 0.25g of crude solids (100%). MS (m/z, ES+):
- 10 590.3.

Preparation 7B:

1-[(1-Carboxy-3-(4-chloro-phenyl)-ethyl-carbamoyl)-methyl]-1,2-dihydro-isoindole-3-carboxylic acid tert-butyl ester

15



- 20 **Step A:** To a suspension of 4-Cl-D-Phe-Glu hydrochloride (40.4 g, 161.5 mmol) in DCM (250 mL) was added saturated aqueous sodium bicarbonate (250 mL), and the mixture was stirred at r.t. for about 1 hour. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted with DCM (2x). The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. To the free amine, in DCM (400 mL) at 0°C, was added 1-Carboxyethyl-1,2-dihydro-isoindole-3-carboxylic acid tert-butyl ester from preparation 2C (dimer 2, 44.3 g, 161.5 mmol), HOBt (31.0 g, 161.5 mmol) and 4-DMAP (2.0 g, 16.1 mmol). The mixture was stirred at 0°C for about 20 minutes whereupon the cooling bath was removed and the mixture was stirred for another 5 hours at r.t. The mixture was then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL) and 10% aqueous sodium bisulfate (200 mL), and then dried (Na_2SO_4) and concentrated in dryness to afford about 76.4 g (100%) of the ester. EIS-MS 471 [M+].
- 25

WO 02/09188

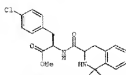
PCT/US02/0517

-189-

- 5 Step E: To the mixture from Step A (76.4 g, 161.5 mmol) in MeOH (700 mL) was added 1 N NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol), and the mixture was heated at 50°C for 4 hours and then stirred for another 16 hours at 14°C. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up in 500 mL of water and washed with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. The resulting solid was suspended in hexanes, filtered, and dried to afford about 10 67.7 g (91%) of the final compound. ESI-MS 457 [M+].

Preparation 3B

- 15 3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-3-carboxyl-isoindol-1-yl)propyl]acetic acid ethyl ester



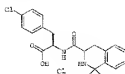
- To a solution of 1,1-dimethyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid (240 mg, 1.17 mmol), 4-chloro-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoindole-1-carboxylic acid (222 mg, 1.28 mmol), HOBT (397 mg, 1.46 mmol), and DIPEA (0.81 mL, 4.68 mmol) in DCM/DMF (1:1) was added EDC (280 mg, 1.46 mmol). The resulting mixture was stirred at rt overnight. The mixture was then diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, and then dried (Na₂SO₄) and concentrated to dryness. Purification and separation of diastereomers by flash chromatography (5% g 50% hexane gradient, 40 mL/min 10-50% EtOAc/hexane for 25 minutes and 50% EtOAc/hexane for 7 25 minutes) afforded the final compound. LRMS (ESI+): 401.1 (M+H).

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-139-

- 5 Preparation 58C
 3-(4-Chloro-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxyl(5-oxo)-
 propionic acid



- 10 To the compound from preparation 58C (5.95 g, 14.58 mmol) in a 1:1 mixture of EtOAc (50 mL) was added 10% aqueous hydroxide solution (0.75 g, 17.87 mmol). The mixture was stirred at r.t. for about 18 hours. The mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in water (50 mL), made acidic with HCl (25 mL) and washed with Et₂O (100 mL). The aqueous layer was evaporated to dryness to afford about
 15 6.18 g of the final compound (98%). ¹H NMR (DMS-*d*₆) 3.87 (M=1).

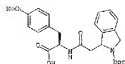
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-200-

Preparation 16RC

1-[(1-Carboxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl-carbamoyl)-methyl]-1,3-dihydro-isoindolo-2-carboxylic acid
tert-butyl ester



Step 1: To a solution of p-methoxy-D-Phe-OMe (1.72g, 8.23 mmol) dissolved in THF (45ml) and 1-carboxymethyl-1,3-dihydro-isoindolo-2-carboxylic acid tert-butyl ester (2.51g, 9.05mmol) was added HOBt (1.22g, 9.05mmol), EDC (1.74g, 9.05mmol) and DIPEA (1.6ml, 9.05mmol). The reaction was stirred overnight at r.t. and then concentrated. The mixture was washed with 1M HCl, dilute NaHCO₃ and brine, and then dried with sodium sulfate. The mixture was chromatographed on silica gel eluting with 3% 2M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ giving about 2.50g of white solids. Mass MHP 469

Step 2: The white solid from Step 1 (2.58g, 5.5 mmol) was dissolved in dioxane (37 ml) and lithium hydroxide hydrate (0.55g, 8.2mmol) dissolved in H₂O (19 ml) was added. The mixture was stirred for about 2.5 hours at r.t. and then concentrated, diethyl acetate was added and the mixture was treated with 1M HCl, which was then washed with brine and concentrated to afford about 2.56 g of the final free acid. 1.38MS(ESI+): 455 (M+1)

WO 2004/09188

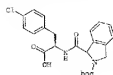
PCT/US02/0517

-201-

5

Preparation 118C

1-[1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]carbamoyl-1,3-dihydro-isoindole-3-carboxylic acid
tert butyl ester



- 10 Step 1: About 240g (7.60 mmol) of (R,S)-Boc-1,2-dihydro-2H-isoindole-3-carboxylic acid was dissolved in 100ml THF and about 3.78 g (9.10mmol) of 4-Cl-D-phenylethyl ester HCl, 1.25g (9.10mmol) of HOBt, 1.75g (9.10mmol) of EDC, and 1.0ml (9.10mmol) of DIPEA were added. The mixture was stirred overnight at r.t., concentrated to dryness, washed with Et₂O, dried with Na₂SO₄, and then dried over sodium sulfate. The material was chromatographed on silica gel by eluting with ethyl acetate/hexane 1:2 to give about 1.05g of isomer 1 and about 0.82g of isomer 2 and about 1.61g mixture of isomers 1 and 2. Mass M⁺ 439.

- 15 Step 2: About 0.82g (1.79 mmol) of the isomer 2 obtained in Step 1 was dissolved in 31ml of dioxane and 0.11g (2.58 mmol) of LiOH-hydrate in 5.3 ml of H₂O was added. The mixture was stirred for about 4 hours at r.t. and then concentrated to dryness. Ethyl acetate was added, and the solution was washed with 1M HCl and brine, and then concentrated to dryness affording about 0.75 g of the free acid. Mass: 445 (M⁺).
- 20

WO 02/09188

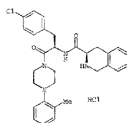
PCT/US02/0517

-202-

5 EXAMPLE

Coupling Procedure 1

1-(2-TfC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-methylphenyl)piperazine, HCl



- 10 Step 1. To a solution of *N*-Boc-4-Cl-D-Phe (260 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq), 1-(2-methylphenyl)piperazine (140 mg, 0.99 mmol, 1.2 eq), HOBt (113 mg, 0.84 mmol, 1.25 eq), DIPEA (290 microliters, 1.66 mmol, 2.2 eq), CH₂Cl₂ (4 mL), and DMF (1 mL) is added BOC (160 mg, 0.84 mmol, 1.25 eq). The solution is stirred at r.t. overnight. The solution is diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate.
- 15 0.65 M phosphate buffer (pH 7, 2x) and brine, and then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (10 g SiO₂, linear gradient 0-10% methanol/CH₂Cl₂, 10 mL/min, over 15 minutes) afforded about 200 mg (96%) of 1-(*N*-Boc-4-Cl-D-Phe)-4-(2-methylphenyl)piperazine. LRMS (ESI+): 458.2 (M+H).

- 20 Step 2. To a solution of 1-(*N*-Boc-4-Cl-D-Phe)-4-(2-methylphenyl)piperazine (295 mg, 0.64 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL) and DMS (0.5 mL) is added TFA (2 mL). After stirring for about 1 hour, the solution is concentrated from heptane (3x). The residue is dissolved in CH₂Cl₂ and washed with saturated sodium bicarbonate. The aqueous solution is extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organic solutions were dried over Na₂SO₄.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-283-

- 5 filtered, and concentrated to afford about 200 mg (87%) of 1-(4-Cl-D-Phe)-4-G-methylphenylpiperazine.

Step 3: To a solution of 1-(4-Cl-D-Phe)-4-(2-methylphenyl)piperazine (60 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), N-Boc-D-TIC (56 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.), HOBt (28 mg, 0.21 mmol, 1.25 eq.), DMPA (75 microliters, 0.42 mmol, 2.5 eq.), CH₂Cl₂ (2 mL) and DMF (0.5 mL) is added EDC (40 mg, 0.21 mmol, 1.25 eq.). The solution is stirred at r.t. overnight. The solution is diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, 1 M NaHSO₄, and brine, and then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (10 g 50% linear gradient 0 to 100% EtOAc / CH₂Cl₂, 20 mL/min, over 30 minutes) gives about 41 mg (6.15 mmol, 77%) of 1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-G-methylphenylpiperazine. LRMS (ESI+): 617.2 (M+H).

Step 4: To a solution of 1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-G-methylphenylpiperazine (81 mg, 0.13 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), and DMS (0.5 mL) is added TFA (2 mL). After stirring for about 1 hour, the solution is azeotroped from toluene (3x). The residue is dissolved in CH₂Cl₂ and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous solution is extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic solutions are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue is dissolved in 2% methanol/Et₂O and precipitated with 1 M HCl in Et₂O. The precipitate is washed with Et₂O (2x) to afford about 64 mg (0.12 mmol, 92%) of the title compound. HRMS (ESI+) calculated for C₂₃H₂₆ClNO₃: 517.2570. Found: 517.2583 (M+H).

25

WO 02/09188

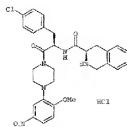
PCT/US02/0517

-204-

5

Coupling Reagent 2

1-(2-TIC-4-Cl-D-Ph)-4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)piperazine, HCl



10

Step 1: To a solution of *N*-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Ph-OH (348 mg, 0.76 mmol, 1.2 eq.), 1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)piperazine (150 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.), HOAT (106 mg, 0.79 mmol, 1.25 eq.), 2,6-haizina (0.37 mL, 3.18 mmol, 5.0 eq.), CH_2Cl_2 (8 mL) and DMSO (2 mL) is added HATU (300 mg, 0.79 mmol, 1.25 eq.). After stirring at r.t. overnight, the solution is diluted with ethyl acetate and washed with 1 M HCl (7x), saturated sodium bicarbonate one time, and then dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (10 g SiO_2 , linear gradient 0-5% methanol/ CH_2Cl_2 , 90 mL/hexane, over 20 minutes) gives about 392 mg (0.58 mmol, 91%) of 1-(*N*-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Ph)-4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)piperazine. LRMS (ESI^+): 678.5 ($\text{M}+\text{H}$).

20

Step 2: To a solution of 1-(*N*-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Ph)-4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)piperazine (33 mg, 0.078 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) and DMS (0.2 mL) is added TEA (1 mL). After stirring for about 2 hours, the solution is concentrated from toluene (2x). The residue is dissolved in CH_2Cl_2 and washed with saturated sodium bicarbonate. The aqueous solution is extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic solutions are dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (10 g SiO_2 ,

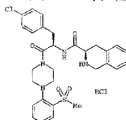
25

PCT/92/00517

linear gradient 0–10% methanol / CH_2Cl_2 , 30 mL/min, over 30 minutes) affords **D-TIC-4-Cl-D-Phe-4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)phenazine**. The solid is dissolved in CH_2Cl_2 and precipitated with 1 M HCl in Et₂O. The solution is concentrated to afford about 40 mg (0.365 mmol, 84%) of the title compound. HRMS (ESI+) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 578.2170. Found: 578.2157 (m/z).

10

1-(11-TIC, 4-Cl-D-Phe)-4-(2-quinazolinylfuryl)-phenyl)pyrrolizine, HCl



Step 1. To a solution of 1-(D-*p*-Cl-Ph)-4-(2-methoxymethyl-phenyl)-

15 piperazine (piperazine) [AR] (56.8 mg, 0.39 mmol, 1.6 eq), 8-Boc-D-TC (37 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq), EOBt (68 mg, 0.39 mmol, 1.25 eq), DMAP (0.17 mL, 0.10 mmol, 2.5 eq), CH_2Cl_2 (5 mL) and DMAP (2 mL) is added EDCI (95 mg, 0.49 mmol, 1.25 eq). The solution is stirred at rt overnight. The solution is diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, and then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated.

20 Purification by flash chromatography (5% EtOAc, 40 mL/min, linear gradient, 40-60% EtOAc/Hexane over 15 min and 60% EtOAc/Hexane for 18 minutes) affords 4-(2Boc-1-piperazin-1-yl)-2-chloro-D-TC (4.6 mg, 9.39 μmol , 96%) 1-(2-Boc-D-TC-4-Cl-D-Pic)-4-(2-methoxybenzyl)-phenylpiperazine. 1.8MM (ESI+) 681.2 (M+).

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-207-

- 5 dantrolhenanpropyl-3-ethylcarbamate hydrochloride (66 mg, 0.5 mmol, 1.2 eq). The solution is stirred at r.t. overnight. The solution is diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate, water and brine, and then dried over Na_2SO_4 . Filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (25 g SiO_2 , linear gradient 0-10% 2 M NH_3 in methanol/ CH_2Cl_2 , 35 mL/min, over 50 minutes) affords about 250 mg (0.35 mmol, 84%) of 2-Boc-5-[(1-(4-(3-ethoxybenzyl)-2-[4-(5-isopropyl-2-pyrrolidinyl-1-
10 vinylphenyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)-2-oxoethylamino) methyl]-3,4-dihydro-1H-isquinoline.
LRMS (ESI⁺): 714.2 (M+H).

- Step 2: To a solution of the compound from Step 1 (240 mg, 0.335 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) and DMS (0.2 mL) is added TFA (1 mL). After stirring for about 2 hours,
15 the solution is evaporated from heptane (2x). This residue is dissolved in CH_2Cl_2 (5x) and washed with saturated sodium bicarbonate. The aqueous solution is extracted with CH_2Cl_2 (5x). The combined organic solutions are dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. Purification by flash chromatography (25 g SiO_2 , linear gradient 0-10% 2M NH_3 in methanol / CH_2Cl_2 , 35 mL/min, over 30 minutes) affords the title compound. The solid is dissolved in
20 CH_2Cl_2 and precipitated with 1 M HCl in Et_2O . The solution is concentrated to afford about 235 mg (0.325 mmol, 93%) of the title compound. HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 614.3626. Found: 614.3627 (M+H).

WO 02/09188

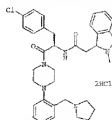
PCT/US02/0517

-OR-

5

Coupling Reaction 2

N-(1-(4-chlorobenzoyl)-2-oxo-2-(4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl)propion-1-yl)-ethyl-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide, 2HCl



To a screw top vial, stirred solution of 2-amino-2-(4-(chlorophenyl)-1-(4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl)propion-1-yl)-propanoic acid (0.49 g, 1.15 mmol), 2-methyl-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetic acid (0.17 g, 0.115 mmol) and HATU (0.45 g, 1.15 mmol) in DCM is added. *N,N*-dimethylpropylamine (0.04 mL, 2.31 mmol). After about 15 hours, the solution is concentrated under reduced pressure, and the residue is purified by silica gel chromatography (eluent: 5 to 10% 2.0 M NH_3 in MeOH/DCM). The purified fractions are combined and concentrated to give the protected compound as a yellow film (0.15g, 22%) LRMS (ESI+): 600.2 (M+H)

To a flask containing (S)-N-(1-(4-chlorobenzoyl)-2-oxo-2-(4-(2-pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl-ethyl-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide is added 1.0 N HCl (7 mL). After about 1 hour, the solution is solidified at -78°C and the solid is lyophilized to give the title compound as purple solids (0.10 g). LRMS (ESI+): 600.2 (M+H)

WO 02/09188

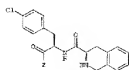
PCT/US02/0517

209

5

Example 1.83

The compounds of Example 1-85 are prepared from an appropriate A domain peptide by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-5







10

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
1		1	562.2 (M+H)
2		1	548.2 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-10-

Example	Z'	Coupling Procedure	MS (ESI)
3		1	616.2 (M+H)
4		2	587.2 (M+H)
5		2	552.2 (M+H)
6		1	517.2 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-211-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
7		1	548.2 (M+H)
8		1	571.3 (M+H)
9		1	531.3 (M+H)
10		1	599.2 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-112-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+H)
11		2	331.5 (M+H)
12		1	331.3 (M+H)
13		1	328.2 (M+H)
14		2	328.0 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-115-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
15		2	319.2 (M+H)
16		2	321.2 (M+H)
17		2	337.2 (M+H)
18		2	321.2 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





-214-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+H)
19		2	517.2 (M+H)
20		2	531.3 (M+H)
21		2	505.3 (M+H)
22		2	599.0 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-215-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
23		1	531.3 (M+H)
24		1	533.2 (M+H)
25		1	547.2 (M+H)
26		2	561.3 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





216

Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+)
27		2	575.3 (M+H)
28		3	565.2 (M+H)
29		3	581.2 (M+H)
30		2	577.4 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-217-

Example	2	Compiling Procedure	MS (M+)
31		2	563.3 (M+1)
32		2	563.3 (M+1)
33		2	563.3 (M+1)
34		2	601.5 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





-218-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+)
35		2	393.2 (M+)
36		2	602.2 (M+)
37		2	353.2 (M+)
38		2	384.3 (M+)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





119

Example	Z	Coupling Peptide 2	MS (M+)
39		2	585.3 (M+1)
40		2	283.3 (M+1)
41		2	629.3 (M+1)
42		2	629.3 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





-23-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
43		2	586.1 (M+1)
44		2	600.0 (M+1)
45		2	602.0 (M+1)
46		2	597.3 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





(27)

Example	2	Coupling Procedure	MS (M+)
47		2	625.5 (M+1)
48		2	611.3 (M+1)
49		2	643.5 (M+1)
50		2	642.0 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





-392-

Example	2	Coupling Procedure	MS (M+)
51		2	680.0 (M+1)
52		2	560.2 (M+1)
53		2	594.0 (M+1)
54		2	588.0 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-22-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+)
55		2	616.0 (M+1)
56		2	630.0 (M+1)
57		2	624.0 (M+1)
58		2	638.0 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-224-

Example	2	Coupling Procedure	MS (M+)
59		2	672.0 (M+)
60		2	634.0 (M+)
61		2	638.0 (M+)
62		2	700.0 (M+)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-225-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (M+)
63		2	373.0 (M+1)
64		2	388.0 (M+1)
65		2	402.0 (M+1)
66		2	664.0 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





-236-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
67		4	636.0 (M+1)
68		4	602.0 (M+1)
69		4	586.0 (M+1)
70		4	618.0 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517





-227-

Example	Z	Coupling Procedure	MR (ppm)
71		2	516.9 (M+1)
72		2	652.0 (M+1)
73		2	658.2 (M+1)
74		2	546.3 (M+1)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-23-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
73		2	389.2 (M+1)
76		2	603.3 (M+1)
77		2	635.3 (M+1)
78		2	611.2 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517


-225-

Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
79		2	297.3 (M+1)
80		2	312.3 (M+1)
81		2	313.3 (M+1)
82		2	309.3 (M+1)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-230-

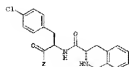
Example	Z	Coupling Procedure	MS (ESI)
83		2	574.0 (M+1)


5

Examples 84-86

The compounds of Examples 84-86 are prepared from an appropriate A deconvoluted by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-5.

10




Example	Z	Coupling Procedure	MS
84		2	584.2 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

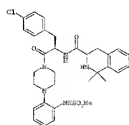
-241-

Example	Z	Coupling Procedure	MS
85		2	386.1 (M+H)

5

Example 86

Example 86 is prepared by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedure 2.



10

MS: 624.2 (M+H)

WO 02/09188

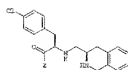
PCT/US02/0517

-732-

9

Examples 87-100

The compounds of Examples 87-100 are prepared from an appropriate A domain peptide by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-5.








10

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
87		4	346.3 (M+H)
88		4	638.3 (M+H)
89		4	274.3 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517





-23-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (M+H)
90		4	575.1 (M+H)
91		4	586.3 (M+H)
92		4	614.4 (M+H)
93		4	579.3 (M+H)
94		4	584.3 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517



-234-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (M+)
95		4	586.2 (M+H)
96		4	614.3 (M+H)
97		5	603.3 (M+H)
98		5	640.3 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-23-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
99		4	660.3 (M+H)
100		4	660.3 (M+H)

5

WO 02/09188

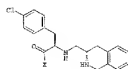
PCT/US02/0517

-236-

5

Examples 101-102

The compounds of Examples 101 and 102 are prepared from an appropriate A derivative pyrazole by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-5.



10

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (M+)
101		4	375.1 (M+)
102		4	372.1 (M+)

WO 2004/09188

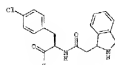
PCT/US02/0517

-237-

5

Examples 103-106

The compounds of Examples 103-106 are prepared from an appropriate A domain peptide by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedures 1-5.








10

Example	Z	Coupling Procedure	Yield 260 (B3) 601.2 (A+H)
103		2	
104		2	603.3 (A+H)
105		2	651.1 (A+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517






-238-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
106		2	595.2 (M+H)
107		2	607.1 (M+H)
108		2	609.3 (M+H)
109		2	668.3 (M+H)
110		2	625.3 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517






-239-

Example	Z'	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
111		2	609.3 (M+H)
112		2	613.2 (M+H)
113		2	629.2 (M+H)
114		2	587.2 (M+H)
115		2	619.2 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US2003/017






-280-

Sample	Z	Coupling Procedure	Found MS (MnH)
116		2	675.3 (MnH)
117		2	625.3 (MnH)
118		2	596.2 (MnH)
119		2	585.3 (MnH)
120		1	610.2 (MnH)

WO 2004/09188

PCT/US2003/0517






-241-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
123		1	653.2 (M+H)
122		1	653.3 (M+H)
123		1	692.3 (M+H)
124		2	664.3 (M+H)
125		2	656.3 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-342-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ES+)
126		2	653.3 (M+H)
127		2	666.3 (M+H)
128		2	680.3 (M+H)
129		2	574.3 (M+H)
139		2	615.3 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517






-243-

Example	Z	Compounding Procedures	Powder MS (ESD)
131		2	632.3 (M+H)
132		2	669.3 (M+H)
133		2	675.3 (M+H)
134		2	684.4 (M+H)
135		2	589.3 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517






-244-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
136		2	602.3 (M+H)
137		1	622.3 (M+H)
138		2	618.0 (M+H)
139		2	638.0 (M+H)
140		2	624.2 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517


-245-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
141		2	656.2 (M+H)
142		2	672.0 (M+H)
143		2	625.2 (M+H)
144		1	614.3 (M+H)
145		2	615.2 (M+H)

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-546-

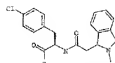
Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
146		2	355.0 (M+H)


5

Examples 147-148

The compounds of Examples 150-151 are prepared from an appropriate A domain peptide by following a substantially similar coupling procedure as described in Procedure 1.5.

10




Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
147		3	601.2 (M+H)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-347-

Example	Z	Coupling Procedure	Found MS (ESI)
148		5	—

5

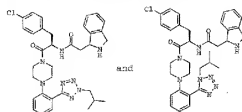
Example 149-150

10 N-(1,6-Chloro-benzyl)-2-(4-(2-(7-hydroxy-4,7H-tetraol-5-yl)-phenyl)-piperidin-1-yl)-2-oxoethyl-2-(2,3-dihydro-1H-tetrazol-1-yl)-acetamide

and

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-(2-(1-hydroxy-4,7H-tetraol-5-yl)-phenyl)-piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-tetrazol-1-yl)-acetamide

15



20 The mixture of 4-(2-(2-oxoethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-phenyl)piperidine and 4-(2-(1-hydroxy-4,7H-tetrazol-5-yl)-phenyl)piperidine (59:40) by NMR favoring the 2*H* substituted tetrazole, 230 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq) was coupled in a similar manner as described in

W 02,009100

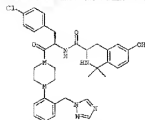
PCT/92/00517

-248-

- 5 coupling procedure 2. The regioisomers were separated using silica gel chromatography. The separated compounds were deprotonated using TFA followed by purification and HCl salt formation.
- 2H substituted tetraole: HR/MS (ES⁺) calculated for $C_{24}H_{36}N_4O_2Cl$
6.27.2963, Found: 6.27.2946
- 10 1H substituted tetraole: HR/MS (ES⁺) calculated for $C_{24}H_{36}N_4O_2Cl$
6.27.2963, Found: 6.27.2961.

Example 1.51

6-Hydroxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1,4-dibromo-
benzyl)-2-oxo-2-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-propanoate-1-yl-ethyl-amine



- 1-*isocou-2-(2,3,4-triazol-5-ylmethyl)-3-phenyl-pyrazine* was deprotected and coupled to 1-*isocou-2-Cy-3-Ph-OH* in a manner similar to coupling procedure 1. The coupled product was deprotected and prepared in the chloride salt. To a solution of the chloride salt (1.16 g, 2.52 mmol), 6-hydroxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-3-carboxylic acid (74 mg, 0.59 mmol), HOBt (1.75 mL), HOBT (408 mg), and DMFAP (62 mg) in 2.52 mL of CH_2Cl_2 was added EDC (579 mg). After stirring overnight, the mixture was extracted with EtOAc, washed with water, saturated bicarbonate, and then dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The mixture was chromatographed with 5% MeOH/EtOAc. The

WO 2004/09188

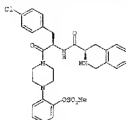
PCT/US02/0517

249

- 5 diastereomers were separated on a water/synergy C18 column 80:20 to 20:80 water (0.05% TFA) acetonitrile over 40 minutes detecting at 230 nm, LRPMS (ESI+): 628.3 (M+1).

Example 152

1-(2-TfC-4-Cl-Ph)-4-(2-methanesulfonylphenyl)piperazine



- To a solution of 1-(2-Boc-D-TfC-4-Cl-D-Ph)-4-(2-hydroxyphenyl)piperazine (190 mg, 0.263 mmol) and Et_3N (50 mL, 0.36 mmol) in 6 mL of CH_2Cl_2 cooled to 0°C was added methanesulfonyl chloride (10 mmol, 0.26 mmol). After stirring for 2 hours, the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic solutions were washed with 1 M HCl, saturated sodium bicarbonate, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. Without further purification, the product was deprotected with TFA by following the procedure as described in Coupling Procedure 1, Step 4. LRMS (ESI+) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 597.1936. Found: 597.1954 (M+H⁺).

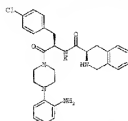
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

239

Example 153

1-(2-((E)-1-(4-chlorophenyl)-3-((2-nitrophenyl)amino)prop-1-en-1-yl)-2-oxoethyl)-4-(2-nitrophenyl)piperazine



A solution of 1-(N-Boc-D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-(2-nitrophenyl)piperazine (260
 10 mg, 0.4 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (70 mg) in 30 mL of isopropanol was shaken in a Parr hydrogenation
 apparatus under 45 psi of H_2 for about 3 hours. The solution was filtered through celite and
 concentrated to yield about 263 mg (64 mmol, 100%) of the amine which was used without
 further purification. The amine was deprotected with TFA by following the procedure as
 15 described in Coupling Procedure 1, Step 4. IR (KBr) cm^{-1} : 1645 (C=O), 1515 (C=C), 1380 (C-N), 1280 (C-N), 1180 (C-N), 1100 (C-N), 1050 (C-N), 830 (C=C), 750 (C=C), 700 (C=C), 650 (C=C), 600 (C=C), 550 (C=C), 500 (C=C), 450 (C=C), 400 (C=C), 350 (C=C), 300 (C=C), 250 (C=C), 200 (C=C), 150 (C=C), 100 (C=C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.5-7.0 (m, 4H), 6.5-6.0 (m, 4H), 5.5-5.0 (m, 2H), 4.5-4.0 (m, 2H), 3.5-3.0 (m, 2H), 2.5-2.0 (m, 2H), 1.5-1.0 (m, 2H), 0.5-0.0 (m, 2H).

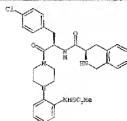
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-251-

Example 154

1-(2,2-Tric-(4-Cl-D-Ph))-4-(2-methylpiperazin-1-yl)-4-(2-methylpiperazin-1-yl)pyrrolidine



To a solution of 1-(2,2-Tric-(4-Cl-D-Ph))-4-(2-methylpiperazin-1-yl)pyrrolidine (120 mg, 0.19 mmol) and Et_3N (77 microliters, 0.59 mmol) in 6 mL of CH_2Cl_2 cooled to 0°C was added methanesulfonyl chloride (15 microliters, 0.19 mmol). After stirring for 2 hours, the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic solutions were washed with 1 M HCl, saturated sodium bicarbonate and brine, and then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Without further purification, the product was despatched with TFA by following the procedure as described in Coupling Procedure 1, Step 4. ESI-MS (ES^+) calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{Cl}_6\text{N}_8$: 596.2095. Found: 596.2104 (MH $^+$).

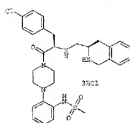
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-255-

Example 155

N-[2-(4-[3-D-(4-chloro-phenyl)-2-D-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-azetidin-2-carbonyl]-piperidin-1-yl)-2-nitrophenyl]sulfamoyl-4-methylbenzamide



Step 1: 1-(2-Nitrophenyl)piperazine (0.13 g, 15.1 mmol) was coupled with Boc-D-4-chloro-phenyl alanine (4.52g, 15.1mmol) in the presence of EDC/HOBt. The crude product was chromatographed on silica gel (EtOAc/hexane 1:1) to give yellow solids (6.88g). Mass: MH⁺ 489

Step 2: (1-(4-Chloro-phenyl)-2-(4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl)-2-methoxyethyl)-carbamate acid tert-butyl ester made above (6.88g, 14.1 mmol) was mixed with 4 M HCl in dioxane (236 ml) and stirred at r.t. for about an hour and then concentrated to give yellow solids (5.1g). Mass: MH⁺ 389

Step 3: 2-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-1-(4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl)-propan-1-one hydrochloride made above (2.5 g, 5.88 mmol) and NaOAc (1.7 g, 26.7 mmol) were dissolved in MeOH (175 ml) and cooled in an ice-water bath. The aldehyde from Propargol 6C (2.02 g, 7.7 mmol) was added and stirred for several minutes and then NaBH₄CN (0.48 g, 7.6 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. overnight. More NaOAc (0.57 g, 7.0 mmol), the aldehyde (0.67 g, 7.6 mmol) and NaBH₄CN (0.16 g, 2.5 mmol) were added with both in place. The mixture was stirred at r.t. for about 4 hours, and

WO 02/09188

PCT/US02/0517

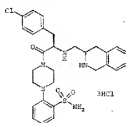
(25)

- then stripped to dryness. 1 M HCl and DHOAc were added followed by washing with NaHCO₃ and brine, and then dried over Na₂SO₄. Removal of solvent gave a residue, which was chromatographed on silica gel (2% MeOH/CH₂Cl₂) to give yellow solids (2.53g). Mass: MH⁺ 634
- Step 4: 2-((1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethylamino)-methyl)-3,4-dihydro-isoquinoline-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester made above (2.5 g, 5.94 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 ml) and cooled to 0°C. TEA (0.4 g, 4.0 mmol) and Boc anhydride (0.86g, 5.94 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (10 ml) was added to the mixture dropwise. Additionally TEA (0.4 g, 4.0 mmol) was added and the mixture was stirred for about 1.5 hours. The mixture was concentrated to remove Et₃N and CH₂Cl₂ was added. The mixture was stirred over the weekend. Additionally DCCAP (0.09g, 0.79 mmol) and TEA (0.4 g, 4.0 mmol) were added and the mixture was stirred for about 5 hours. The mixture was stripped to dryness and chromatographed with ethyl acetate/hexane (2:8) to afford about 1.06 g of product. Mass: MH⁺ 734
- Step 5: 2-((*tert*-butoxycarbonyl)-1-(1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amino)-acetyl)-3-(3-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester made above (0.50g, 0.68 mmol) was dissolved in isopropyl alcohol (100 ml) and PdO (0.13 g, 0.59 mmol) was added. The hydrogenation was carried out on Parr shaker at 45psi for about an hour at r.t. The mixture was filtered, stripped to dryness to give a white solid (0.46g). Mass: MH⁺ 794
- Step 6: 5-((2-(4-(2-G-Amino-phenyl)-piperazin-1-yl)-4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl)-*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-acetyl)-3-(3-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester made above (0.46g, 0.65 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 ml). The mixture was cooled with an ice bath under nitrogen, and then TEA (0.13g, 1.31 mmol) was added followed by slow addition of MeCl (0.475 g, 0.65 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml). After about 30 minutes, an additional amount of MeCl (0.075g, 0.22 mmol) was added. The mixture was cooled, diluted with ethyl acetate, extracted with saturated Na₂CO₃, washed with brine, dried and evaporated in vacuo. The material was chromatographed on ion exchange chromatography (Ø 35g). Mass: MH⁺ 732

15

Example 156

240



The aldehyde from Preparation 6C was reacted with 2-(4-(2-amino-3-(4-chloro-phenyl)propyl)pyridin-1-yl)-benzenesulfonylhydrazide hydrochloride by following the procedure described in Example 158, Step 3 and then Step 7. Deprotection of Boc group in the presence of 4M HCl/acetic acid gives the title compound. Exact mass calculated: 568.2419. Found: 568.2158.

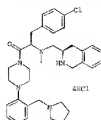
WO 02/09188

PCT/US00/0517

-255-

Example 157

5 3-(4-(2-hydroxy-1-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-quinolin-3-ylmethyl)amino)-1-(4-(2-pyridinyl-1-(2-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl)-1-one triethylchloride



493C1

10 **Step A:** A 0M solution of HCl in dioxane (20 mL) was added to a solution of 4-(2-pyridinyl-1-(2-chlorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-tert-butyl ester (2.01 gm, 5.82 mmol). The solution was stirred at r.t. overnight under a nitrogen and then concentrated to remove dioxane. Diethyl ether was added and the solution was concentrated (2x). Diethyl ether was added and the product was isolated by silica filtration and then washed with diethyl ether. Vacuum drying at 50°C overnight gave 1-(2-(4-pyridinyl-1-(2-chlorophenyl)-piperazine-2HCl) (1.62g, 87.6%). MS (m/z, ES+): 346.1.

15 **Step B:** 1-(2-(4-pyridinyl-1-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-quinolin-3-ylmethyl)-amino)-3-(4-(2-chlorophenyl)propyl)carbamate (0.59 gm, 1.27 mmol), the compound of Step A (0.27 gm, 0.85 mmol), EDC (0.24 gm, 1.27 mmol) and EOBH (0.17 gm, 1.27 mmol) were combined and dissolved in anhydrous DMF (5 mL). DIPEA was added (440 microliter, 2.34 mmol), and the reaction was stirred under nitrogen overnight at room temperature. The reaction was concentrated and reconstituted in CH₂Cl₂ and then diluted with NaHCO₃. After separation of the organic phase, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organics were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated.

20 25

WO 02/09188

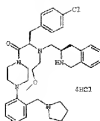
PCT/US02/0517

-256-

- 5 Chromatography (EtOAc to 5% MeOH/EtOAc) gave about 100 mg of 3-[(1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperazin-1-yl)ethyl)-methyl-carbamoyl-methyl-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carboxylic acid t-butyl ester), MS (m/z, ES+): 666.6.
- Step C: The material from Step B was taken up in a 4M solution of HCl in dioxane (50 mL). The reaction was stirred at r.t. overnight under nitrogen. The mixture was concentrated to remove dioxane, and the resulting film was triturated with diethyl ether and then concentrated (2x). Trituration with diethyl ether, isolation by vacuum filtration, and drying at r.t. under vacuum gave about 0.103g of the final compound as yellow solids (97%), MS (m/z, ES+): 586.3.
- 10

Example 158

3-[(4-chlorobenzyl)-2-[(2-[(2-chloro-4-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)-methyl-carbamoyl-methyl-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carboxylic acid t-butyl ester)-methyl-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl)ethyl)-methyl-dimethyl-phenyl]



- 30 4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester was deprotected and then the resulting amine hydrochloride (0.10 gm, 0.50 mmol) was coupled with bisamino 2-[(2-tert-butylcarbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-(2-methoxy-ethyl)-amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionate (0.23 gm, 0.45 mmol). The
- 25

WO 02/09188

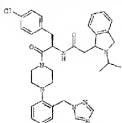
PCT/US02/0517

-357-

- 5 mixture was chromatographed to obtain the crude coupled product (MS (m/z): 710.4), which was deprotected to give about 0.065 g of the final compound as brown solids. MS (m/z, ES+): 630.3

Example 159

- 10 (2*N*,11,12-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-2-[4-*Q*-(1,2,4-triazol-3-yl)methylphenyl]piperazin-1-yl]-ethyl)-1-[2-(2,4-dioxopropyl-5,3-dihydro-1*H*-quinolin-1-yl)-*N*-methylamide (Inventor: 1)



- 15 To a solution of 2-methoxy-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-*Q*-(1,2,4-triazol-3-yl)methylphenyl)piperazin-1-yl)-propan-1-one (diacycoueyl carboxylic acid) (0.36 g, 0.55 mmol), (2-oxopropyl-5,3-dihydro-1*H*-quinolin-1-yl)-acetic acid (0.12 g, 0.55 mmol), HATU (0.21 g, 0.55 mmol) in DCM was added DIPEA (0.19 mL, 1.13 mmol). After about 3 hours, the solution was purified by silica gel chromatography (eluent: 2% 3.0M NH_3 in MeOH/DCM). The purified fractions were combined and concentrated under reduced pressure to give the final compound as white foam (0.06 g, 18%). ES MS 636.3 (M+H)
- 20

WO 02/09188

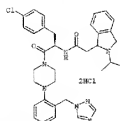
PCT/US02/0517

-258-

5

Example 166

(2-*tert*-butyl-1-(4-chlorobenzoyl)-2-oxo-2-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-yl)methylphenyl)propan-1-yl)-propanal-1-yl)-*tert*-butyl-2-oxo-2-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-yl)methylphenyl)propan-1-yl)acetamide salt (Example 1)



10

Into a flask containing (E) *N*-(1-(4-chlorobenzoyl)-2-oxo-2-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-yl)methylphenyl)propan-1-yl)ethyl)-2-(2-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)acetamide (Example 162) was added 1.0 N HCl (5 mL). After about an hour, the solution was acidified at -75°C, and the solid lyophilized to give about 0.06 g of the final compound as two solids. ES MS 626.3 (M+H)

15

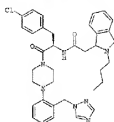
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-259-

Example 16

2-(2-butyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,1-*b*]1,4-dioxol-5-yl)-*N*-(1,4-dichlorobenzoyl)-2-methyl-2,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,1-*b*]pyrazine-1-*yl*-ethyl-1-carboxylate (source 1)



10

To a solution prepared from Preparation 4A8 (0.30 g, 0.45 mmol), (2-butyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,1-*b*]1,4-dioxol-5-yl)-acetic acid (Preparation 8C) (0.10 g, 0.45 mmol), HATU (0.17 g, 0.45 mmol) in DCM (5.1 mL) was added DIEA (0.16 mL, 0.91 mmol). After about 3 hours, the solution was purified by silica gel chromatography (solvent: 2-4% 2.0*M* NH_4OH in MeOH/DCM). The purified fractions were combined and concentrated under reduced

15

pressure to give about 0.07 g of the final compound as off-white foam (26%). ES MS 640.3 (M+H)

5

Examples 163-166

The Examples 163 to 166 were prepared as follows. The mixture of 4-AB-21PA salt or 4AB-HCl salt (Preparation 4A/B) (1.0 eq.), *N*-Boc-*o*-substituted-D-Tic-OH or *N*-Boc-*o*-substituted-HO-Tic-OH (1.0 eq.), HATU (1.0 eq.) and DIEA (5.0-10.0 eq.) in DCM was stirred at r.t. overnight. The mixture was partitioned between water and CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The mixture purified by silica gel column using 10% MeOH in EtOAc to give *N*-Boc product.

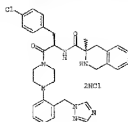
The *N*-Boc product was mixed with 5 cal. of saturated HCl in EtOAc and stirred at r.t. overnight. Diethylether was added, and the resulting white solid was filtered and washed with ether (3x) to give the final compound as HCl salt.

15

Example 163

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid, 1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-2-(4-(2-(1,2,4-triazol-5-yl-methyl-phenyl)-piperidin-3-yl-ethyl)-pyridyl)-ethyl, HCl salt

20



MS M+1 598.2 (61%)

WO 2004/09188

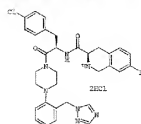
PCT/US02/0517

262

Example 164

5

7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic acid (1:1.6)-phenyl(2-amino-2,4-
 G-11,2,3-triazol-1-yl)methyl-L-propanolamine hydrochloride



10

MS M+ 602.2 (3696)

WO 02/09188

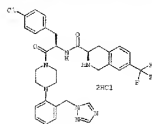
PCT/US02/0517

-263-

5

Example 165

2-Trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (1,1,1,4,4-chloro-pent-5-yl-2-oxo-2-(4-(2,4,6-trimethyl-5-pyrimidin-2-yl)-phenyl)-piperidin-1-yl)-amide, HCl salt



10

MS M+ 652.2 (10%)

WO 2004/09188

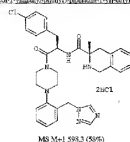
PCT/US02/0517

-361-

5

Example 166

2-Methyl-3,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid (1-(4-(chloromethyl)-2-methoxy-2,1,4-benzodioxol-5-yl)-phenyl)-propanone hydrochloride HCl salt



10

WO 2004/09188

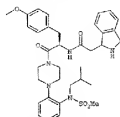
PCT/US02/0517

-365-

5

Example 167

1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid [2-[5-[2-(4-methoxyphenyl)-
 4-methylpiperazin-1-yl]-1,4-methylene-benzyl]-2-oxo-ethyl]-amide, 2HCl salt
 (Example 2)



10

The above compound is prepared from the A domain 98A (Preparation 98A)
 and the B¹ domain from Preparation 11BC following a procedure substantially similar to
 Coupling Procedure 2. LRMS (ESI+): 648.3 (M+H)

15

WC 02.059100

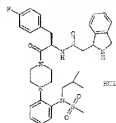
PCT/US2005/017

-246-

\$

Example 168

4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-N-[4-(4-oxo-benzyl)-2-(4-{2-(4-phenyl-1,3-oxazepan-5-yl)-
 1H-imidazol-2-yl)-phenyl]piperazine-1-yl]-2-oxo-ethan-1-yl-1-amine, HCl salt



10

The above compound was prepared by following substantially similar procedure as described in Example 167. MS m/z 636.3 (100%).

15

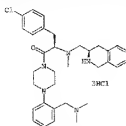
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-267-

Example 169

2-(4-Chlorophenyl)-1-[4-{2-[2-(2-chlorophenyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-3-yl}ethyl)-azetidin-3-one-1-yl]-N-methylpyrrolidine salt

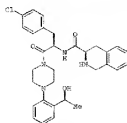


The Boc protected compound of Example 95 (0.19 g, 0.29 mmol) was dissolved in MeOH and stirred under N_2 at room temperature. NaOAc (0.12 g, 1.5 mmol) was added to the mixture followed by aqueous HCHO (0.11 ml, 1.5 mmol). The mixture was stirred at r.t. for about 20 minutes. $NaBH_3CN$ (0.06 g, 0.88 mmol) in MeOH (2 ml) was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred at r.t. for about an hour. The mixture was concentrated, taken up in EtOAc and washed with dilute $NaHCO_3$ and brine. The mixture was dried over Na_2SO_4 and solvent was evaporated. The resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, 6% 2M NH_4MeOH/CH_2Cl_2) to give about 0.3g of Boc protected amine compound (2) as white solids. Mass: MH^+ 660.

To the compound obtained above (0.15 g) was added 0.6 HCl/dioxane (3.5 ml) and the mixture was stirred at r.t. for about 20 minutes. The mixture was stripped to dryness and extracted with Et_2O to afford about 0.24g of the final compound as white solids (92%). LC-MS: MH^+ 560; Exact mass calculated: 560.3156; Found: 560.3170.

3

1-(D-TIC-4-Cl-D-Phe)-4-[(2-Cl-5-hydroxyethyl)phenyl] piperazine



10 Cl-D-Ph-OH is a source substantially similar to that describe in Coupling Procedure 2. To a solution of the produced product (0.6 g, 6.131 mmol) in 2 mL CH_2Cl_2 was added 1 mL of Et_3N and 1 mL of TFA. After stirring *in vacuo* for about 3 hours the solution is aseptically removed from heptane (3). To a solution of the residue in THF at 0°C was added 1 mL of EPP. After stirring overnight, the solution was diluted with CH_2Cl_2 , washed with aqueous sodium bicarbonate (2x) and brine, and then dried (MgSO_4) and concentrated. After
15 purifications by flash chromatography (10 g SiO_2 , linear gradient 0-10% methanol/ CH_2Cl_2 , 30 mL/min/minute over 30 minutes), the product was dissolved in CH_2Cl_2 and precipitated with 1 M HCl in ethanol to afford 63 mg (0.11 mol, 82%) of the final compound. HRMS (electrospray) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$, 447.1576. Found: 447.2485 (M+).

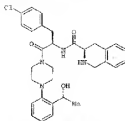
20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-269-

Example 171

1-(D-TIC-4-Cl-D-Pic)-4-(2-Cl-1*R*-indoxyl)phenyl piperazine

The A domain piperazine of Preparation 12A was coupled to Boc-D-TIC-4-Cl-D-Pic-OH and deprotected in a manner substantially similar to that describe in Example 171 above. HRMS (electrospray) calculated for $C_{29}H_{26}ClN_6O_2$: 547.2476. Found: 547.2490 (M+H).

The following Examples 172-174 are prepared from an appropriately substituted A domain piperazine by following a substantially similar coupling procedure as described in Coupling Procedures 1.

WO 02/09188

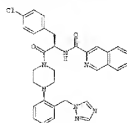
PCT/US02/0517

-270-

5

Example 172

Isophtalonic-3-carboxylic acid (1-(4-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-3-[4-(2-(1,2,4-thiazol-3-ylmethyl)-phenyl)piperidin-3-yl]-ethyl)-amide



10

The above compound is prepared by following a Coupling Procedure 1.
Found MS (ESI): $M+2$ (M+H)

WO 02/09188

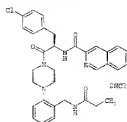
PCT/US02/0517

-271-

Example 123

5

Isograndin-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzoyl)-2-oxo-2-[4-(2-propionylamino-
naphthyl)phenyl]pyrrolidine 1-yl) ethyl ester



10 The above compound is prepared by following a Coupling Procedure 1.
Found MS (ESI) 504.3 (M+H)

WO 02/09188

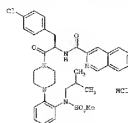
PCT/US02/0517

-272-

5

Example 174

Isoguanilic-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-phenyl)-2-(4-(2-(N-isobutyl hydrazono)-phenyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)amide



10

The above compound was prepared by following a Coupling Procedure 3.
 Found MS (ESI) 648.0 (M+H)

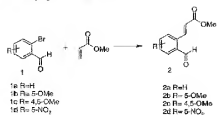
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-273-

5 Preparation of Novel C-Atomate Phos

Hock Coupling:



10

Preparation FPI

Synthesis of Compound (2a) by a Hock Coupling of 2-bromobenzaldehyde

(1a) with methyl acrylate (PhOAc)/PPh₃ as the catalyst. A mixture of 2-bromobenzaldehyde (1a) (2.5 g, 13.2 mmol), methyl acrylate (17.9 mL, 109 mmol), PhOAc (590 mg, 2.65 mmol, 2 mol%), PPh₃ (1.36 g, 5.30 mmol, 4 mol%) and Ph₃N (46 mL, 334 mmol) was stirred at 80 °C for 15 h. Large amount of yellow solid was formed after the reaction was done. The mixture was cooled to rt, concentrated, and mixed with H₂O (200 mL). The organic solid was collected by filtration, and then applied to a plug of silica gel (25 g) (EtOAc/hexane 1:1) to give a dark yellow solid. The solid was purified by crystallization (100 mL EtOAc/bottom layer, 120 mL hexane top layer) to provide 17.37 g (70%) (100 %

15
20

pure by NMR) of the first crop and 5.28 g (21 %) (95% by NMR) of the second crop of 2a.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-274-

5

Preparation P22

Synthesis of Compound (2b) by a Heck Coupling of 2-bromobenzaldehyde (1a) with Methyl Acrylate (Biol) (PhOAc)- γ -(O-Tolyl)₂ as the catalyst. The compound 1a (6.998 g, 54.04 mmol) was dissolved in toluene (20 mL) at r.t. Methylacrylate (5.996 g, 69.65 mmol, 1.29 eq.), NEt₃ (1.9 mL), Pd(OAc)₂, and P(O-Tolyl)₂ were successively added and the mixture was stirred under reflux. After 2 hours, the reaction mixture was allowed to cool to r.t. Then the precipitated yellow catalyst was removed by filtration. The catalyst was stirred with toluene (2 X 10 mL) and the filtrates were concentrated to dryness under reduced pressure. The residual oil was dried under vacuum over the weekend to give a crude solid (11.449 g). The solid was taken up with isopropanol (25 mL) and stirred overnight at r.t. Then, the precipitate was filtered and stirred with isopropanol (5 mL). The wet cake (8.240 g) was dried overnight at RT affording the highly pure 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate with 74% yield (7.627 g, 40.1 mmol).

10

15

Preparation P23

Heck Coupling of 3-bromomethyl acrylate to form 2b (R = 5-OMe). A mixture of 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (1b) (4.5 g, 20.9 mmol, Aldrich), methyl acrylate (2.7 g, 1.5 eq, 2.83 mL), Et₃N (7.4 g, 5.5 eq, 10.2 mL), Pd(OAc)₂ (90 mg, 0.62 eq), and P(O-Tolyl)₂ was stirred and heated to 80°C over 2-3 days. The reaction mixture was cooled to r.t., partitioned between EtOAc (50 mL) and hexa (50 mL). The aqueous was extracted with PhOAc (2x50 mL). The combined organic was washed with brine (1x50 mL), dried over MgSO₄, filtered, concentrated to yield a yellow-brown oil (5.01 g, 106 %). This crude oil was purified in a hot solvent Hex / EtOAc (80 mL / 15 mL) to yield 2b as a pale yellow solid (3.5 g, 76 %).

25

30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-275-

5

Preparation PP3

Heck Coupling of 1c and Methyl Acrylate to Form 2c (R = 4,5-Ome): To a solution of 1c (506 mg, 3.70 mmol) in toluene (2 mL) was added Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.074 mmol, 2 mol%), P(t-Bu)₃ (45 mg, 0.145 mmol, 4 mol%), methyl acrylate (0.5 mL, 5.55 mmol) and Et₃N (1.5 mL, 11.1 mmol). The mixture was stirred at 90 °C for 24 h, cooled to rt, and mixed with H₂O (60 mL). The organic compounds were extracted with EtOAc (50 mL), washed with brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography to provide 466 mg (47%) of recovered 1c followed by 450 mg (49%) of 2c (4,5-Ome).

15

Preparation PP5

Heck Coupling of 1d and Methyl Acrylate to Form 2d (R = 5-NO₂): The procedure is same as that of 2c, yielding 82% of 2d after purification.

20

Preparation PP6Reductive Amination

25

Reductive amination of (2a) with benzyl amine to form isindoline (10a). To a solution of 2a (11.27 g, 59.2 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added BzNH₂ (6.47 mL, 59.2 mmol), followed by HOAc (5.1 mL, 89 mmol). The mixture was stirred at rt for 1 h. NaCNBH₃ (5.58 g, 88.8 mmol) and MeOH (20 mL) were then added to the above solution. The resulting mixture was stirred at rt for another 2 h and quenched with sat. NaHCO₃ solution (150 mL). The mixture was extracted with EtOAc (2 x 100 mL) and the combined

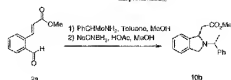
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-276-

- 5 organic layers were washed with brine (150 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to provide 15.3 g of crude product of 10a which was carried out for the next hydrogenolysis reaction.

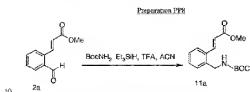
Preparation P27



- One-pot process from 2-carboxaldehydo-methyl-cinnamate to target cyclized isocholine product using NaBH_4/CN . 2-carboxaldehydo-methyl cinnamate **2a** (9.254 g, 17.1 mmol) was dissolved in a 1:1 MeOH: PhCH₃ mixture (50 mL) *in vacuo*. *R*-(+)-phenylephrine (2.872 g, 17.1 mmol) was added and the solution was heated under reflux for 2 hours. HPLC in process control indicated that the imine formation was completed. Then, AcOH (2.025 g, 34.2 mmol) and NaBH_4/CN (2.15 g, 34.2 mmol) were successively added at RT, the reaction mixture being cooled with a water bath. The reaction mixture was post-aged overnight. Water (10 mL), MeOH (20 mL) and 37% HCl (2.5 mL) were successively added and the organic layer was extracted. The aqueous layer was washed with PhCH_3 (10 mL). Then, the aqueous layer was made basic with 5N NaOH (20 mL) and MeOH was concentrated to partly remove MeOH. Extraction with EtOAc (2X 25 mL) was performed. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrates were concentrated under reduced pressure and the residual oil was dried under vacuum overnight at RT to afford the target cyclized isocholine product **10b** with 92% yield (4.663 g, 15.7 mmol). HPLC % area indicated that the 2 diastereomers were produced in a 55:45 ratio. ^1H NMR confirmed this result by integration of the methyl group of the phenethyl substituent.

-277-

- 5 Note: The Hock or Hock-type coupling was performed in toluene with a slight excess of methylacrylate which was removed by distillation before the MeOH and the R-(+)-phenylethylamine addition.



Reductive amination of (2a) with 2-benzyl carbamate to form (11a): To a solution of aldehyde 2a (238 mg, 1.25 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added 2-benzyl carbamate (439 mg, 3.75 mmol), followed by triethylamine (0.6 mL, 3.75 mmol) and TFA (0.15 mL, 2.5 mmol). The mixture was stirred at rt overnight, quenched with sat. NaHCO₃ solution (20 mL) and extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1) to provide 317 mg (87%) of 11a.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-278-

5

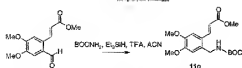
Preparation PP2



Reductive amination of **2b** with *t*-butyl carbamate to form **11b**: A mixture of aldehyde **2b** (606 mg, 2.72 mmol), Et_3SiH (955 mg, 5 eq, 4.31 mL), TFA (630 mg, 7 eq, 430 μL), *t*-butyl carbamate (910 mg, 3 eq) in acetonitrile (15 mL) was stirred at room temperature over 2 days. Removed the solvent on a Rotary evaporator and purified the crude residue on a flash column (100 g SiO_2 , 7:1 \rightarrow 6:1 Hex / EtOAc). Collected 307 mg good desired product **11b** (35 %); 195 mg product contaminated with aldehyde **2b** (22 %).

10

Preparation PP10



15

Reductive amination of **2c** with *t*-butyl carbamate to form **11c**: To a solution of aldehyde **2c** (411 mg, 1.64 mmol) in CH_2CN (10 mL) was added *t*-butyl carbamate (580 mg, 4.91 mmol), followed by triethylsilane (0.8 mL, 4.95 mmol) and TFA (0.25 mL, 3.26 mmol). The mixture was stirred at room temperature, quenched with sat. NaHCO_3 solution (50 mL) and extracted with EtOAc (2 \times 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (Hexane/ EtOAc 3:1, Hexane/ EtOAc 1:1) to provide 235 mg (53%) of **11c**.

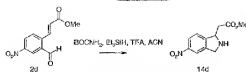
20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-279-

[Preparation of 14c]



To a solution of 2d (1.02 g, 4.34 mg) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, 24 mL) was added BocNH_2 (1.5 g, 13.02 mmol), Et_3SiH (2.1 mL, 13.02 mmol), and TFA (0.67 mL, 8.67 mmol). The mixture was stirred at rt for 7 h. A precipitate was formed during the reaction. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO_3 solution (30 mL), and diluted with CH_2Cl_2 (60 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1, then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:1) to provide 5.08 g yellow solid which still containing BocNH_2 . The product is not the desired Boc-carbamate 14c. LC-MS result showed that the product is the Schiff base intermediate.

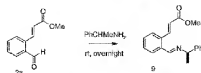
To the above product (459 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added Et_3SiH (1 mL) and TFA (0.4 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h and small amount of sample was taken for NMR. NMR analysis demonstrated that the starting material was consumed and the product was 14c. TFA (0.7 mL) was then added to the above mixture and the resultant solution was stirred at rt for another 5 h and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with H_2O (10 mL). The aqueous layer was basified with sat. NaHCO_3 (30 mL) and the organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 (3 X 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated to provide 218 mg of the cyclized compound 14c.

WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-280-

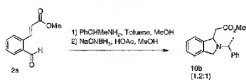
Preparation PP12



Condensation of 2a with alpha-methylbenzylamine to Form Intermediate 9. 2-oxo-2-phenyl-3-(2-oxo-2-phenyl-3-oxoprop-1-en-1-yl)acetic acid 2a (0.897 g, 4.72 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) at r.t. R(+)-phenylalanine (0.277 g, 4.76 mmol) was added and the solution was heated under reflux for 2 hours. HPLC at process control indicated that the imine formation was completed. The solvent was stripped on a rotary evaporator and the resulting oil was dried at RT under vacuum overnight. The Schiff base 9 was obtained almost quantitatively (1.422 g, 4.81 mmol).

Preparation PP13

Michael Addition:



The compound of alpha-methyl benzylamine was applied as the auxiliary. As shown above, the one-pot reaction of aldehyde 2a and alpha-methyl benzylamine gave 90% of 10b with a ratio of 1:2:1.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-281-

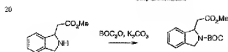
5 Step-wise reduction, protection, and cyclization

Condensation of aldehyde 2a with alpha-methylbenzylamine in acetonitrile, methanol, methoxybenzene(1:1) or toluene afforded ligand 9 in excellent yield. Reduction of the imine was initially carried out at RT with NaCNBH₃/HOAc. As a result, a poor ee ratio (L2:L1) was obtained, similarly to the previous described one-pot procedure. But when the reaction was carried out with NaBH₄/TFA at 0°C, the ratio was elevated to 2:1. By lowering the reaction temperature to -78°C, the ratio was increased to 5 to 6:1.

10 Discussion: PCHs

- Cyclization of *t*-Boc¹ carbinamide (11a). The *N*-Boc leucodihydro methyl ester 12 was originally synthesized from 11a via deprotection of Boc with TFA, followed by basic workup, and protection with a Boc group. This procedure has been greatly improved by a one-step procedure.

Preparation 1225



- In a 5 L 3-neck round bottom flask equipped with a nitrogen inlet, thermometer and mechanical stirrer, a solution of 160 g (1.15 molar) of K₂CO₃ in 180 mL of water was stirred at p.t. Solid BOC anhydride 120 g (0.55 molar) was added in one portion forming a white suspension. To the reaction mixture, a solution of the crude amino ester starting material, 87 g (0.46 molar) in 120 mL of THF was added slowly at such a rate to keep the internal temperature below 35°C. A mild effervescence was observed. The reaction mixture was stirred for 18 hours at p.t.. Analysis of a reaction aliquot via NMR (DMSO-d₆) indicates the desired product. The reaction was diluted with brine and the product extracted

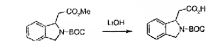
WO 02/09188

PCT/US02/0517

(32)

- 5 with BF_3OEt_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield a dark oil, 150.1 g, >100% yield. The crude material was taken on to the next step.

Preparation P216



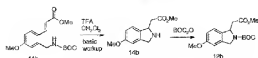
- In a 5-L, 3-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, and reflux condenser, a solution of 150 g (approx. 0.46 moles) of crude N-BOC ester starting material in 750 mL of methanol was stirred at p. r. To the solution, 750 mL of water was added and the cloudy mixture was stirred vigorously. Solid LiOH 25 g (1.03 moles) was added in small portions at such a rate to maintain the internal temperature below 45 °C. Upon completion of addition, the reaction was stirred overnight at a decreasing a dark green color. After 18 hours the reaction was concentrated to yield a thick semisolid. The crude product was dissolved in BF_3OEt_2 and neutral with 1 N HCl, purified, followed by two basic washes. The organic layer was dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated to yield 91 g of a dark green solid. The aqueous layer was combined and back extracted with methylene chloride, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield 6 g of a dark green solid. Both solids were combined to yield 97 g of desired product confirmed via NMR ($\text{DMSO}-d_6$).
- 25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-283-

Preparation PP17



Synthesis of 14b: Dissolved the N-boc compound 11b (200 mg, 0.62 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL). Cooled the clear light yellow solution to 0°C . Added slowly TFA (c.710 μg , 10 eq, c.100 microliters) on a syringe. Removed the cooling bath and stirred the clear light brown solution at RT overnight. TLC (5:1 Hex / EtOAc, UV) confirmed a complete reaction. Removed the TFA on a rotavapor. Added EtOAc and concentrated again (twice). The crude residue was partitioned between EtOAc (10-15 mL) and a sat. NaHCO_3 (10-15 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to yield a light brown wet solid (212 mg, 138 %). NMR (CDCl_3) confirmed the desired molecule 14b. This crude intermediate was used in the next protection step without purification.

Preparation PP18

Synthesis of 15b: To a mixture of the intermediate 14b (190 mg, 0.89 mmol), K_2CO_3 (189 mg, 1.3 eq) in a solvent 1:1 THF / H_2O (1.0 mL) at RT was added BOC_2O (210 mg, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at RT overnight. TLC (5:1 Hex / EtOAc, UV) confirmed a complete reaction. Diluted the mixture with EtOAc (15 mL), and washed with H_2O (1x20 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (1x20 mL). The combined organic was washed with brine (1x20 mL), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated to yield a clear brown oil (340 mg, 123 %). This crude oil was purified on a prep TLC plate (2x1,000 micron, solvent 2:1.5:0.5 CH_2Cl_2 / Hex / EtOAc) to yield 15b a clear yellow oil (190 mg, 69 %). ^1H and ^{13}C NMR (CDCl_3) were obtained.

WO 02/09188

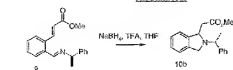
PCT/US02/0517

-284-

5

Example PP19

Synthesis of 12b (5-NO₂) by Boc-protection. The compound was prepared by following the same procedure as described for 12c.

Reaction PP20

10

The mixture 9 (1.412 g, 4.31 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL) at RT and TFA (5 mL) was added. The black solution was then cooled to -78°C (dry ice bath) and NaBH₄ (0.855 g, 23.6 mmol, 5 eq.) was added in 2 portions over 5 minutes. Then, the reaction mixture was gently agitated at -78°C for 3 hours and allowed to gently warm at RT overnight. Water (20 mL), cyclohexane (10 mL) and EtOH (20 mL) were successively added into the organic layer was extracted and discarded. The aqueous layer was made basic with 5N NaOH (20 mL) and extracted two times with a 2:1 EtOAc/PhCH₃ mixture (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and dried with EtOAc (10 mL). The filtrates were concentrated under reduced pressure and the residual oil was dried under vacuum overnight at RT to afford the target cyclized monochloride product 10b (1.273 g, 4.31 mmol) with 91.4% yield. HPLC % area indicated that the 2 diastereomers were produced in a 94:6 ratio (dc 65%). ¹H NMR confirmed this ratio by integration of the methyl group of the phenethyl substituent.

25

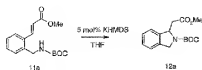
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-285-

Deposition: P220

5



- N-Boc-methyl ester 11a (66.3 g, 0.125 mol) was dissolved in THF (250 mL), and the solution was cooled to about 0°C. A solution of potassium hexamethyldisilazide (1.34 g, 0.025 mol, 70%) was added slowly via a syringe under nitrogen atmosphere. The temperature was raised about 5 degrees during the addition. The cooling bath was removed and the solution was stirred at r.t. for 30-45 min. This clear brown solution was poured into a separation funnel containing about 100 mL of a saturated NH_4Cl . The layers were separated.
- The aqueous layer was extracted with EtOAc (x350 mL). The combined organic was washed with brine (x100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated on a Rotary evaporator to a clear yellow oil (37.3 g). This crude oil was purified on a flash column (600 g SiO_2) with a gradient solvent of 1 Hex/EtOAc (2:1), 5:1 Hex/EtOAc (1.2 L), 4:1 Hex/EtOAc (3.5 L) to yield 12a as a clear yellow oil (24.5 g, 55 %).

20

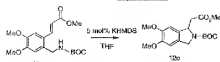
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-OR₂

5

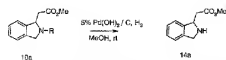
Preparation PE21



To a solution of 11c (535 mg, 1.52 mmol) in THF (10 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 0.1 mL, 0.95 mmol, 2 mol%). The mixture was stirred at r.t. for 20 min, quenched with sat. NH₄Cl solution (20 mL), and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was filtered through a plug of silica gel (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:10) to give 530 mg (99%) of 12b as an off-white solid.

15 Deprotection.

Preparation PE22



Hydrogenolysis of 10a (R = Br) to 14a: To a solution of crude 10a (15.3 g, 54.1 mmol) in MeOH (100 mL) was added Pd(OH)₂/C (Pearlman's catalyst, 1.82 g, 6 mol%) in a pre-shaken bottle. The suspension was shaken under 20 psi H₂ pressure overnight in the pre-shaker, and filtered through a plug of celite. The filtrate was concentrated to provide 10.1 g of crude 14a as brown oil. (The procedure is used for the methyl benzoylamine isindoline substrate 10b).

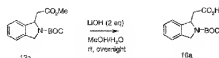
25

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-287-

Preparation PP23



In a typical reaction a mixture of the intermediate ester 12a (90 mg, 0.316 mmol) in 1:1 MeOH/H₂O (2 ml) was treated with LiOH (5 mg, 2 eq) at RT overnight. Extracted the mixture with CH₂Cl₂ (5 ml) and water (5 ml). Adjusted the pH of the reaction mixture to 1-3 with a 10% HClO₄ solution. Separated the layers. The aqueous was extracted with CH₂Cl₂ (1 x 10 ml). The combined organic was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated to yield 16a as a pale yellow foam (76 mg, 87 %). NMR (CDCl₃) showed a clean desired acid product.

It is noted that the reaction time must be more than 6 hours. The crude foam can be purified by slurry in warm hexane and then filter to yield a tan solid. Hydrolysis using KOH (2-5 eq) in 1:1 MeOH/H₂O overnight would give the same result.

20

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-258-

5

Resolution:

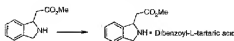
Preparation PP24

10

Purification of Partially Resolved Indoline-carboxylic acid methyl ester: A solution of the crude material (97.62g) (indoline-carboxylic acid methyl ester in CH_2Cl_2 (259 mL) was extracted with 1M HCl (400 mL, 200 mL). The combined aqueous portions were washed with CH_2Cl_2 (4 X 250 mL) and then made basic with K_2CO_3 solution (85 g in 150 mL of water). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (6 X 100 mL) and the combined

15

organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to give partially resolved Indoline-carboxylic acid methyl ester as an oil (33.2 g, 60% as by chiral CE).

Preparation PP25

20

Resolution of Partially Resolved Indoline-carboxylic acid methyl ester: A solution of partially resolved indoline-carboxylic acid methyl ester (33.21 g, 0.174 mol) in EtOH (140 mL) was treated slowly with a solution of dibenzoyl-L-tartaric acid (56.06 g, 0.156 mol) in EtOH (200 mL). The solution was worked with product and stirred at RT for 4 hours. Pure product was collected by filtration, washed with EtOH (20 mL) and dried to off white crystals (60.49 g, 96.5% as by chiral CE).

25

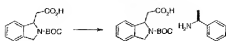
WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-229-

5

Preparation 252b



- Resolution of N-BOC-tryptophan to (S)-tryptophan. A solution/titration of racemic N-BOC-tryptophan (114.5 g, 0.413 mol) in EtOAc (1000 mL) was treated slowly with triethylamine (28.8 mL, 0.206 mol), followed by (S)-4'-hydroxytryptophan. The solution was seeded with product and stirred at RT overnight. The product was collected by filtration, washed with EtOAc (200 mL), and dried to a white powder (82.98 g), 97.6% ee by chiral CE.

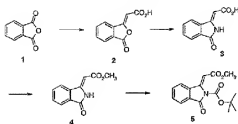
15

Asymmetric Hydrogenation Route

Part I: Synthesis of the Z-isomer (precursor of asymmetric hydrogenation)

Scheme P1

20



WO 02/09188

PCT/US02/0517

-290-

Preparation PP27

- 5 *Z*-isomer 5 was synthesized as outlined in Scheme P1. Compound 5 was shown to be a single isomer by HPLC and ¹H-NMR. The double bond stereochemistry was derived from comparative NOE data using the purported *E*-isomer (Scheme P1). The best chiral induction was achieved using compound 8/Peristone/MeOH-TiCl₄. With regard to the
 10 conversion of 6 to 10, which would constitute a formal asymmetric synthesis of isosaccharose 10, this has been achieved using Super hydride-BF₃·OEt₂. However, the product was a mixture of 10 and the corresponding *cis*-BDC (deprotected) compound).

Preparation PP28

Compound 2 (Scheme P1)

- 15 *Thiolic anhydride* (751.5g, 5.016 mole), potassium acetate (98g, 5.014 mole) and acetic anhydride (1L) were stirred together under nitrogen. The mixture was slowly heated to 145-150°C and stirred for 10 minutes, then at 140°C for 20 minutes. The mixture was allowed to slowly cool to 80°C over 1 hour. Three volumes of water were added
 20 causing precipitation of a solid. After filtration, the filtered solid was washed with warm water and pulled as dry as possible for 30 minutes. The solid was then washed with ethanol and acetone respectively. If required further purification could be achieved by slurring the solid in acetone, at room temperature, for 15 minutes, then filtration. Drying *in vacuo* at 50°C for 20 hours gave compound 2 as an off-white solid, 470g (48%) with an NMR purity
 25 of approx. 90%.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-291-

5

Preparation PP22

Compound 3 (Scheme P1)

Compound 2 (470g, 2.47 mole) was added to stirred aqueous ammonia (470 ml conc. NH₃ in 4 L water). The resultant mixture was stirred at room temperature for 1 hour then filtered. The filtered solid was washed with water. The combined aqueous filtrate and washings were carefully acidified with 6M aq. HCl (2.35L). The precipitate was removed by filtration and dried in vacuo at 50°C to give compound 3 as a yellow solid, 259g (52%).

15

Preparation PP30

Compound 4 (Scheme P1)

Compound 3 (511g, 2.7 mole) was stirred in toluene (10 vol). Triethyl chloride (385g, 3.24 mole) was added over 10 minutes to the stirred mixture, which was then heated to reflux for 1.5 hours. ¹H-NMR analysis indicated approx. 80% conversion to acid chloride. DMF (3.7ml) was added and the mixture refluxed an additional 3 hours. The resultant mixture was allowed to cool to 35°C and methanol (1.27L) added at such a rate that the reaction temperature was maintained at 30-35°C. The reaction mixture was kept at this temperature a further 15 minutes then concentrated in vacuo to give compound 4 as a brown solid, 336g (quantitative).

25

Preparation PP31

Compound 5 (Scheme P1)

Compound 4 (750g, 3.65 mole) was dissolved in acetonitrile (12L). The stirred mixture was cooled to 0-5°C and DMAP (624g, 5.11 mole) added in one portion. After 10 minutes ROC anisidine (1115g, 5.41 mole) was added in one portion: there was a slight exotherm accompanied by gas evolution. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc and washed with 10% aqueous citric acid, satd. aq. Na₂CO₃ and water respectively. After drying, concentration of the organic gave a thick syrup. This material was run through a plug of

30

WO 2004/09188

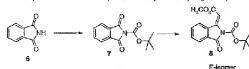
PCT/US02/0517

-282-

- 5 silica gel (1.3kg) eluting with 1:1 EtOAc-hexane. Compound 5 was isolated as a dark solid, 619g (55%). Careful chromatography on silica gel eluting with 20% EtOAc-hexane gave 5 as a fluffy white solid.

Scheme P2

- 10 Part II: Synthesis of the E-isomer (Precursor of asymmetric hydrogenation)



Preparation P232

- 15 The E-isomer of Compound 8 (Scheme P2) was prepared as shown in Scheme P2.

Preparation P233

Compound 7 (Scheme P2)

- This compound 7 was prepared according to the procedure of Finkbein et al., *Synth. Commun.* 2001, 31(5), 741-748.

Preparation P234

Compound 8 (Scheme P2)

- 20 Compound 7 (15.00g, 60.7 mmole) and triethyl(triphenyl phosphoronyl)acetate (41.40g, 111.3 mmole) were stirred in toluene (150ml). The reaction was stirred at reflux and monitored for reaction of 7 by GC. After 1.5 hours the reaction appears complete by GC. After cooling to room temperature, the mixture was filtered. The solid on the filter was washed with toluene until colorless. The combined filtrate / washings were concentrated in vacuo to leave a tan solid. This material was coated on silica gel and chromatographed on

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

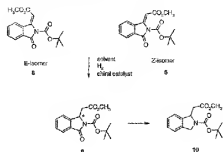
-283-

- 5 silica gel (1kg) eluting with 10% EtOAc/hexane. Compound 8 was isolated as a white or pale yellow powder, 5.52g (30%).

Scheme F2

Asymmetric hydrogenation

19



Experiment F235

- Screening of chiral hydrogenation conditions indicated that the best chiral induction was achieved using compound 8/Pfemeter/MeOH-THF. With regard to the conversion of 8 to 10, which would equate to a formal asymmetric synthesis of azadoline 10, this has been achieved using Super hydride- BF_3OEt_2 . However, the product was a mixture of 10 and the corresponding de-BOC (deprotected) compound.

20

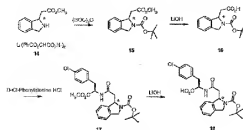
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-294-

Scheme P4

Coupling of chiral isocyanide with 3-4-chloro-Phenyl-alanine using triethylamine



Preparation PE26

Compound 15 (Scheme P4)

Triethylamine (38.00g, 100.27 mmole) was stirred in water (580ml). Solid NaHCO_3 (25.27g, 200.5 mmole) was carefully added. BOC anhydride (22.96g, 100.26 mmole) was added in one portion and the progress of the reaction monitored by reverse phase HPLC. After 1 hour additional BOC anhydride (2.18g, 10.00 mmole) was added. The reaction was complete (by HPLC) after 3 hours. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 250ml). The combined organic extracts were washed with water (250ml) and dried (MgSO_4). Filtration and concentration in vacuo gave 15 as a clear light brown oil (31.53g) contaminated with a small amount of t-BuOH and BOC anhydride. This material was used directly in the next reaction.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-295-

5

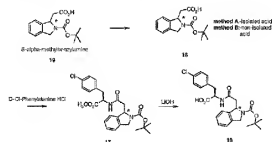
Experiment 17Compound 16 (Scheme P4)

Enter 15 (29.2 g, 100.26 mmole) was dissolved in 3:1 THF: water (100ml). LiOH (6.00g, 250.65 mmole) was added in 1 portion to the stirred solution. After 17 hours, the mixture was stripped to dryness and the residue dissolved in water (500ml). EtOAc (750ml) was added and solid NaHSO₄ added to the stirred mixture until the pH=5. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (250ml). The combined EtOAc layers were dried (MgSO₄). Filtration and concentration in vacuo gave acid 16 as a light tan solid, 27.50g (97%).

15

Scheme P5

From alpha-methyl benzylamine salt:



20

The chemistry used is shown in Scheme P5. Two protocols were used: method A used isolated 16, method B used a solution of 16 derived from method salt 19.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-289-

Preparation P218

Compound 17 (Scheme P5, method A)

Acid 16 (24.18g, 87.2 mmole) and D-chloro phenylalanine hydrochloride (21.81g, 87.2 mmole) were dissolved in CH_2Cl_2 (100ml) and DMF (25ml). The mixture was stirred at ambient temperature. HOBT (13.55g, 100.3 mmole) and Huang's base (45.66g, 33.51g, 261.6 mmole) were added. HATU (38.17g, 100.3 mmole) was added in 4 portion (there was a rapid exotherm to 50°C). The mixture was stirred for 90 minutes then diluted with EtOAc (738ml). The resulting mixture was washed with water, 5% KHSO_4 , brine and acid NaHCO_3 respectively, then dried. Filtration and concentration in vacuo gave crude 17 as a brown foam. The product was purified by chromatography on silica gel (1kg) eluting with 1:1 EtOAc-hexane. Ester 17 was isolated as a tan powder, 38.8g (94%).

Preparation P219

Compound 17 (Scheme P5, method B)

Residual salt 19 (96.27g, 232.5 mmole) was partitioned between water (900ml) and CH_2Cl_2 (250ml). Solid KHSO_4 was added portion wise until pH=2.5. Separate the organic layer and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (150ml). The combined organic layers were dried (MgSO_4) then filtered. To this solution was added D-chloro-D-phenylalanine (58.16g, 232.5 mmole), HOBT (34.57g, 255.8 mmole), Huang's base (95.2ul, 69.13g, 554.9 mmole) and finally HATU (97.26g, 255.8 mmole). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18.5 hours, and then poured onto a plug of silica gel (1kg). This was washed with 1:1 EtOAc-hexane until no more product elutes. Ester 17 was isolated as a pink foam, 191.79g (99%) contains about 1% unreacted 16.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-297-

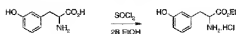
5

Preparation PPS0

Compound 18 (Scheme P5)

Enter 17 (38.64g, 81.7 mmole) was dissolved in 3:1 THF:water (200mL). LiOH (2.15g, 89.9 mmole) was added to the mixture, which was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was then removed in vacuo and the residual solid taken up in water (600mL). This was extracted with MTBE (250mL). The aqueous layer was separated and stirred with EtOAc (250mL), and solid KHSO₅ was added portion wise until pH=3. The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (250mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. Filtration and concentration in vacuo gave acid 18 as a light pink foam, 38.41g (35.71g corrected for residual solvent, 95%).

15

Preparation PPS1Step 1: Esterification

20

In a 22 L 4-neck round bottom flask equipped with a reflux condenser, thermometer and nitrogen inlet, a slurry of 1000 g (5.6 moles) of α -tyrosine in 10 L of 2B-3 EtOH was cooled to 5°C. To the slurry, 350 mL (12.4 moles) of thionyl chloride were added dropwise as an addition funnel at such a rate to maintain the reaction temperature below 20°C. Upon completion of addition, the reaction was heated to reflux temperature and stirred for 18 hrs. The reaction was concentrated to one-third the volume and 8 L of MTBE were added. The resulting thick slurry was stirred for 16 hrs in a rotary evaporator at p.t. The resulting solid was isolated on a filter pad and dried at 40°C for 48 hrs yielding 1388 g (95%). NMR (DMSO-d₆) indicated desired material.

30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-299-

- 5 concentrated again to an oil in an effort to remove excess triflic anhydride. The crude residue was dissolved in 4 L of EtOAc and washed with water and saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was isolated and dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to yield 1770 g (>100%) of a crude dark oil which was used without further purification.

10

Preparation PPS4

Step 4: Deoxygenation



15

A solution of 1770 g (4.35 moles) of crude starting material in 14 L of acetone was charged to a 10 gallon stainless steel autoclave. To the solution, a slurry of 5% Pt/C in 1.2 L of toluene was added. The reaction mixture was evacuated and purged with H₂ gas at 50 psi two times. The reaction was stirred overnight at 50 °C with H₂ at 50 psi. A sample aliquot indicated no reaction had occurred. The mixture was filtered and concentrated to a thick oil and recharged to reaction conditions. After 18 hrs, NMR of a sample aliquot indicated absence of starting material. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated to yield 1581 g of an off-white solid (89%).

20

25

WO 02/09188

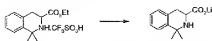
PCT/US02/0517

-809

5

Preparation P245

Step 5: Hydrolysis/Salt Formation



- To a 2 L 3 neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, and nitrogen inlet, a mixture of 700 g (1.83 moles) of the sodium salt starting material was charged. A solution of 427 g (1.83 moles) of the starting material free base in 13.3 L of THF was added followed by 769 mL of water. The suspension was stirred vigorously at r.t. To the reaction flask, 43.7 g (1.83 moles) of solid LiOH was added in small portions at such a rate to maintain the internal temperature below 35 °C. The reaction was stirred for 15 hrs at r.t and concentrated to yield a thick oil. THF (4 L) was added and the suspension was concentrated. This was repeated with toluene and the semi-solid was placed under house vacuum on the rotary evaporator for 18 hrs to yield 650 g of a crude solid. The solid was redissolved in EtOAc, filtered, isolated and dried to yield 525 g (66%) of the lithium salt as an off-white solid.

20

WO 02/09188

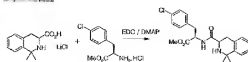
PCT/US02/0517

-301-

5

Step 6: Coupling

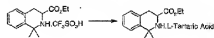
Preparation PP66



- 10 Solid *o*-chlorophenylamine 446 g (1.75 moles) was added to the same solution followed by 20 g (0.162 moles) of DMAP. The resulting mixture was stirred for 15 minutes then solid EDCI (1-(3-dimethylamino)propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) 396 g (2.03 moles) was added. The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 18 hours. Thin layer chromatography (1:1 EtOAc:Hex) indicated very little starting material present. The reaction was cooled to rt and concentrated to yield a thick oil. The crude oil was dissolved in EtOAc and washed with water, and brine. The solution was dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to yield a thick oil, 426 g. The crude oil was chromatographed in several lots using a Waters Prep 300 chromatography apparatus. The eluent consisted of a gradient system, 5%–80% EtOAc in heptane at a flow rate of 240 mL/min over 30 minutes. The two diastereomers were separated and isolated to yield 119.00 g for the top spot and 111.5 g for the bottom spot. Confirmation of both desired diastereomers was achieved via NMR (DMSO-d₆).
- 15
- 20

Preparation PP67

- 25 Resolution of tetrahydroquinazolin-2(1H)-one acid ethyl ester to prepare L-tartaric acid salt



WO 02/09188

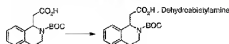
PCT/US02/0517

-302-

- 5 Preparation of free-base: A racemic mixture of tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid (7.43 g) in EtOAc (60 mL) was treated with saturated NaHCO₃ solution (60 mL) and saturated Na₂CO₃ solution (10 mL). The mixture was agitated and the layers were separated. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the corresponding free-base as an oil (4.85 g).

- 10 Resolution: A mixture of the above free base (667 mg, 2.0 mmol) and L-tartaric acid (309 mg, 2.0 mmol) in acetone (4 mL) was stirred at RT overnight. The title L-tartaric acid salt was collected by filtration, washed with acetone (about 2 mL) and dried to a white powder (357 mg). 100% ee by chiral CE.

- 15 **Preparation of 2S**
Resolution of N-HOC tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid



- 20 2-[2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl]acetic acid
Dehydrobiacetylamine salt: Racemic 2-[2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl]acetic acid (90.15 g, 100.5 mmol) was dissolved in i-PA (80 mL). Dehydrobiacetylamine (22.11 g, 50.7 mmol of a 66 weight % mixture) was added to the solution, which was then agitated on a magnetic stirrer for 63 h. The resultant thick paste
25 was filtered and rinsed with i-PA (10 mL, 25 mL). Dried to a 30 °C vacuum oven to obtain a white solid (27.73 g, 52 % ee by chiral CE analysis). The product was reformed in i-PA (366 mL) and agitated on a magnetic stirrer for 23.5 h. Filtered the thick slurry and rinsed with cold i-PA (30 mL, 50 mL). Dried the solid in a 30 °C vacuum oven and obtained the product as a white solid (23.63 g, 49 % yield, 94 % ee by chiral CE analysis).

30

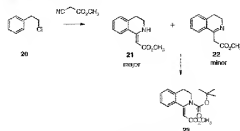
WO 02/09188

PCT/US02/0517

-303-

Scheme P6

Asymmetric Hydrogenation



Preparation P249

Enantiomer 21 (Scheme P6) was prepared as a substrate for asymmetric hydrogenation screening studies. It is formed as an approx. 10:1 mixture with isomer 22. The enantiomer (21) may be NH protected i.e., by a Boc protecting group. The resulting compound 23 may be subjected to asymmetric hydrogenation to afford the acetic acid or methylacetate substituted isosquidolone, which may be processed into a compound of formula I as demonstrated previously.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-304-

5

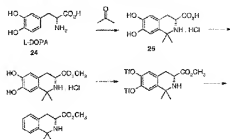
Description 1720

Compound 21 (Scheme P6)

Prepared as published W Sobota et al., *J. Org. Chem.*, 1995, 30, 3667

Scheme P7

10 Synthesis of Gem-dimethyl TIC:



Preparation P81

- The chiral synthesis of gem-dimethyl TIC using L-Dopa as the starting material instead of tyrosine was successfully demonstrated up to the Platt-Spengler reaction with L-DOPA and acetone. The product is a mixture of starting material 24 and product 25 (major component). The product was isolated by using common isolation procedures. An alternative isolation method is to react the mixture (24 and 25) with BOC anhydride wherein the less hindered N-H in 24 leads to preferential BOC protection of 24, allowing for ready separation of 25.
- Chemistry for the rest of the sequence i.e., deoxygenation reactions, has been demonstrated herein.

20

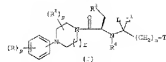
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-305-

5 WHAT IS CLAIMED IS:

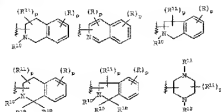
1. A compound of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

10 L and L' are independently hydrogen or together one;

T is:



15 R is independently:

hydrogen,
hydroxy,
cyano,
nitro,
halo,
C₁-C₈ alkyl,

20

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-306-

- 5 C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C(O)R⁹,
(D)C(O)OR⁹,
(D)C(O)SR⁹,
10 (D)C(O)heterocycl,
(D)C(O)heterocycyl,
(D)C(O)NR⁹₂,
(D)N(R⁹)₂,
(D)NR⁹COR⁹,
15 (D)NR⁹CON(R⁹)₂,
(D)NR⁹C(O)OR⁹,
(D)NR⁹C(R⁹)_p-N(R⁹)_q,
(D)NR⁹C(R⁹)₂NR⁹(R⁹)₂,
(D)NR⁹(R⁹)₂,
20 (D)NR⁹(R⁹)₂NR⁹,
(D)NR⁹(CH₂)_qheterocycl,
(D)NR⁹(CH₂)_qheterocycl,
(D)OR⁹,
C(S)R⁹,
25 (D)O_q(C₃-C₇ cycloalkyl),
(D)O_q(CH₂)_qaryl,
(D)O_q(CH₂)_qheterocycl,
(D)O_q(CH₂)_qheterocycl, wherein heterocycl excludes a heterocycl
containing a single nitrogen when q=1,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-NH-

- 5 (D)SR⁹,
 (D)SOR⁹,
 (D)SO₂R⁹, or
 (D)SO₂N(R⁹)₂;

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocycyl and heterocoryl are
 10 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸;

R¹ is independently:
 hydrogen, CONH(C₁-C₈ alkyl), C₁-C₈ alkyl, (D)phenyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl or
 15 *oro*, provided that *oro* is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 which forms an amide bond;

R² is independently aryl or thienyl;
 wherein aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents selected
 from the group consisting of:
 20 cyano, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ haloalkyl and
 C₁-C₈ haloalkylloxy;

R³ is independently:
 hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CO₂R⁹, C₁CO₂R⁹, C₃-C₇ cycloalkyl or (CH₂)_nOC₁-C₈
 25 alkyl, wherein n is 2-8;

each R⁵ is independently:
 hydrogen,
 halo,
 30 *oro*
 NR¹⁰O₂

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-308-

- 5 C_1-C_8 alkyl,
 (D) C_3-C_7 cycloalkyl,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 C_1-C_4 alkoxy,
 heteroaryl,
 10 heterocyclyl,
 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen,
 phenyl,
 (D) CO_2R^9 ,
 15 (D) $C(COR^9)$
 (D) CR^9 ,
 (D) CO_2CR^9 ,
 (D) CO_2R^9 ,
 (D) BR^9 ,
 20 (D) SO_2R^9 , or
 (D) SO_2R^9 ,
 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C_1-C_8 alkyl,
 $N(R^{10})_2$, OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} ,
 25 each R^9 is independently:
 hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 30 (D) C_3-C_7 cycloalkyl,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-300-

- 5 (D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl;
 (E)heteroaryl or
 (F)heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen; and
 10 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, allyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₈ alkyl,
 NR¹⁰R¹², OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰;

each R¹⁰ is independently:

- hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, CO(C₁-C₈ alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl);

15 each R¹¹ is independently:

- hydrogen,
 C₁-C₈ alkyl,
 20 (D)aryl,
 (E)heteroaryl
 (CH₂)₄h¹¹(R⁹)₂,
 (CH₂)₄NR⁹CO(C₁-C₄ alkyl),
 (CH₂)₄NR⁹SO₂C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)₄SO₂NR⁹R⁹,
 25 (CH₂)₄CO₂C₁-C₈ alkyl,
 (CH₂)₄CO₂(CH₂)₄NR⁹CONR⁹,
 (CH₂)₄CO₂(CH₂)₄NR⁹OR⁹,
 (CH₂)₄CO₂heterocyclyl or
 30 (CH₂)₄CO₂(C₁-C₈ alkyl)heterocyclyl; and
 wherein n is 2-8;

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-5.0-

- 5 each R¹² is independently:

hydrogen,
C₁-C₈ alkyl,
(biphenyl)
C(OH)₂-C₈ alkyl,
10 C(O)phenyl,
SO₂C₁-C₈ alkyl; or
SO₂-phenyl,

D is a bond or -C(CH₃)₂-

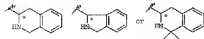
- 15 a is 0-8,

p is 0-5;

q is 0-4; and

r is 1-2.

2. The compound of Claim 1, wherein R³ is phenyl optionally para-substituted with chlorine, bromo, fluoro, cyano, methoxy, benzyloxy or methyl.
3. The compound of Claim 2, wherein R³ is phenyl para-substituted with chlorine, fluoro or methoxy.
4. The compound of Claim 3, wherein R⁴ is hydrogen.
5. The compound of Claim 4, wherein
- 25 -C(CH₃)₂-T is



where * denotes a chiral carbon atom having a R or S configuration.

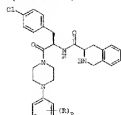
WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-311-

- 5 6. The compound of Claim 5, wherein L and L¹ are together *trans* and the chiral carbon has R configuration.

7. A compound of formula II,



(II)

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein
 P is 0-5;
 n is 0-8;
 q is 0-1;
 D is a bond or $-(CH_2)_q-$;
- 15 R is independently:
 hydrogen,
 hydroxy,
 cyano,
 nitro,
- 20 halo,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_1-C_8 alkoxy,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 $(C_1-C_4)R^0$.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-312-

- 5 (D)C(O)OR⁹,
 (D)C(O)SR⁹,
 (D)C(O)heterocycl,
 (D)C(O)heterocycl,
 (D)C(O)N(R⁹)₂,
 10 (D)NR⁹,
 (D)NR⁹CO₂R⁹,
 (D)NR⁹CON(R⁹)₂,
 (D)NR⁹CO(R⁹)₂,
 (D)NR⁹C(R⁹)₂NR⁹,
 15 (D)NR⁹LC(=NR⁹)NR⁹,
 (D)NR⁹SO₂R⁹,
 (D)NR⁹SO₂N(R⁹)₂,
 (D)NR⁹(CH₂)₃heterocycl,
 (D)NR⁹(CH₂)₃heterocycl,
 20 (D)OR⁹,
 OSO₂R⁹,
 (D)(O)₂C₂-C₂cycloalkyl,
 (D)(O)₂(CH₂)₂cycloalkyl,
 (D)(O)₂(CH₂)₃heterocycl,
 25 (D)(O)₂(CH₂)₃heterocycl, wherein heterocycl includes a heterocycl
 containing a nitrogen when eqd,
 (D)SR⁹,
 (D)SOR⁹,
 (D)SO₂R⁹, or

WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-313-

- 5 (D)SO₂n(R⁸)₂,
 where n: C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl are
 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸;

each R⁸ is independently:

- 10 hydrogen,
 halo,
 oxo
 N(R¹⁰)₂,
 C₁-C₈ alkyl,
 15 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 C₁-C₄ haloalkyl,
 C₁-C₄ alkenyl,
 hetero-aryl,
 heterocyclyl,
 20 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen,
 phenyl,
 (D)COR⁹,
 (D)ClO₂OR⁹,
 25 (D)OR⁹,
 (D)OCCOR⁹,
 (D)OCO₂R⁹,
 (D)SiR⁹,
 (D)SOR⁹, or
 30 (D)SO₂R⁹,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-314-

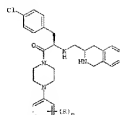
- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₃ alkyl, NR¹⁰D₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰, and R⁹ is independently:
- 10 hydrogen,
C₁-C₃ alkyl,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D/C₁-C₇) cycloalkyl,
(D/aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl)
heteroaryl or
15 heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and
wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₃ alkyl,
20 NR¹⁰D₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰, and R¹⁰ is independently:
hydrogen, (C₁-C₃)alkyl, C(D/C₁-C₃) alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-115-

5 8. A compound of formula III,



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomers thereof, wherein:

10 P is 0-5;

n is 0-8;

q is 0-1;

D is a bond or $-(CH_2)_p$;

R is independently:

15 hydrogen;

hydroxy;

cyano;

nitro;

halo;

20 C_1 - C_6 alkyl;

C_1 - C_6 alkenyl;

C_1 - C_6 haloalkyl;

$(D)(C(O)R^2)$;

$(D)(C(O)OR^2)$.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-316-

- 5 (D)C(O)SR⁹,
 (D)C(O)heterocetyl,
 (D)C(O)heterocetyl,
 (D)C(O)NR⁹₂,
 (D)NR⁹₂,
 10 (D)NR⁹CO₂R⁹,
 (D)NR⁹CON⁹₂,
 (D)NR⁹CO₂OR⁹,
 (D)NR⁹C(=O)₂NR⁹,
 (D)NR⁹C(=O)NR⁹₂,
 15 (D)NR⁹SO₂R⁹,
 (D)NR⁹SO₂N⁹₂,
 (D)NR⁹(CH₂)_qheterocetyl,
 (D)NR⁹(CH₂)_qheterocetyl,
 (D)OR⁹,
 20 OSO₂R⁹,
 (D)(O)_q(C₂-C₇cycloalkyl),
 (D)(O)_q(CH₂)_qaryl,
 (D)(O)_q(CH₂)_qheterocetyl,
 (D)(O)_q(CH₂)_qheterocetyl, wherein heterocetyl excludes a heterocetyl
 25 containing a single nitrogen when q=1,
 (D)SR⁹,
 (D)SOR⁹,
 (D)SO₂R⁹, or
 (D)SO₂N⁹₂.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-317-

- 5 wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heterocyclyl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸;

each R⁸ is independently:

- hydrogen,
 10 halide,
 oxo,
 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$,
 C₁-C₈ alkyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 15 C₁-C₈ branched alkyl,
 C₁-C₈ alkoxy,
 heteroaryl,
 hydroxy,
 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 20 nitrogen,
 phenyl,
 (D)COR⁹,
 (D)C(O)OR⁹,
 (D)CR⁹,
 25 (D)OCOR⁹,
 (D)OCO₂R⁹,
 (D)SR⁹,
 (D)SOR⁹, or
 (D)SO₂R⁹.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-318-

- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₈ alkyl, NR¹⁰R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,
- each R⁹ is independently:
- 10 hydrogen,
C₁-C₈ alkyl,
C₁-C₄ heteroalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(Diaryl), wherein aryl being phenyl or naphthyl
- 15 heteroaryl or
heterocyclyl; wherein heterocyclyl includes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and
- wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₈ alkyl,
- 20 NR¹⁰R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰; and
- each R¹⁰ is independently:
hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, C(D)C₁-C₈ alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-320-

- 5 (D) $\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$,
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{heterocycl}$,
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{heterocycl}$,
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{D}_2$,
 (D) NR^9D_2 ,
 10 (D) NR^9COR^9 ,
 (D) $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{D}_2$,
 (D) $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$,
 (D) $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$,
 (D) $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{D}_2$,
 15 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$,
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9\text{D}_2$,
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{heterocycl}$,
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{heterocycl}$,
 (D) OR^9 ,
 20 OSO_2R^9 ,
 (D) $[\text{O}]_q(\text{C}_2\text{-C}_7\text{ cycloalkyl})$,
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n\text{aryl}$,
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n\text{heterocycl}$,
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n\text{heterocycl}$, wherein heterocycl excludes a heterocycl
 25 containing a single nitrogen when $q=1$,
 (D) SR^9 ,
 (D) SOR^9 ,
 (D) SO_2R^9 , or
 (D) $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{D}_2$.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-321-

- 5 wherein C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heterocycl ac optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ,

each R^8 is independently:

- 10 hydrogen,
halo,
oxo
 $N(R^{10})_2$,
 C_1 - C_8 alkyl,
(D) C_3 - C_7 cycloalkyl,
15 C_1 - C_8 haloalkyl,
 C_1 - C_8 alkoxy,
heterocycl,
hydroxy,
heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
20 nitrogen,
phenyl,
(D) COR^9 ,
(D) $COOR^9$,
(D) XOR^9 ,
25 (D) $OCOR^9$,
(D) $OCOR^9$,
(D) SR^9 ,
(D) SOR^9 or
(D) SO_2R^9 .

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-322-

- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of *ortho*, C₁-C₃ alkyl, NR¹⁰R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,
- each R⁹ is independently:
- 10 hydrogen,
C₁-C₈ alkyl,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D/C₁-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl
- 15 heteroaryl or
heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and
- wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of *ortho*, C₁-C₃ alkyl,
- 20 NR¹⁰R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰; and
- each R¹⁰ is independently:
- hydrogen, (C₁-C₃)alkyl, CO(C₁-C₃ alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl,
10. The compound of Claim 9, wherein R¹⁰ is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl.

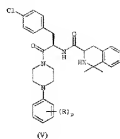
25

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-323-

5 11. A compound of formula V,



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

10 P is 6-8;

n is 0-8;

q is 0-1;

D is a bond or $-(CH_2)_1-4$

R is independently:

15 hydrogen,

hydroxy,

cyano,

nitro,

halo,

20 C_1-C_8 alkyl,

C_1-C_8 alkoxy,

C_1-C_4 haloalkyl,

(D)C(D)R^D,

(D)C(D)OR^D,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-326-

- 5 (D⁹)(C⁹)SR⁹,
 (D⁹)(C⁹)heterocycyl,
 (D⁹)(C⁹)heterocycyl,
 (D⁹)(C⁹)SR⁹,
 (D⁹)(C⁹)₂,
 10 (D⁹)(C⁹)SR⁹,
 (D⁹)(C⁹)CON(R⁹)₂,
 (D⁹)(C⁹)CO₂R⁹,
 (D⁹)(C⁹)C(R⁹)₂NR⁹,
 (D⁹)(C⁹)C(R⁹)₂NR⁹,
 15 (D⁹)(C⁹)C(R⁹)₂NR⁹,
 (D⁹)(C⁹)CO₂R⁹,
 (D⁹)(C⁹)CO₂N(R⁹)₂,
 (D⁹)(C⁹)(CH₂)₂heterocycyl,
 (D⁹)(C⁹)(CH₂)₂heterocycyl,
 20 (D⁹)(C⁹)₂,
 OSO₂R⁹,
 (D⁹)(C⁹)C₃-C₇ cycloalkyl,
 (D⁹)(C⁹)(CH₂)₂aryl,
 (D⁹)(C⁹)(CH₂)₂heterocycyl,
 (D⁹)(C⁹)(CH₂)₂heterocycyl, wherein heterocycyl includes a heterocycyl
 25 containing a nitrogen atom when equal,
 (D⁹)(C⁹),
 (D⁹)(C⁹),
 (D⁹)(C⁹)₂, or
 (D⁹)(C⁹)₂SR⁹.

WO 2004/09188

PCT/US02/0617

-325-

- 5 wherein C₁-C₂ alkyl, C₄-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, nyl, heterocyclyl and heterocycl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^B,

each R^B is independently:

- 10 hydrogen,
halo,
oxo,
NR^B(O)₂,
C₁-C₈ alkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
15 C₁-C₄ haloalkyl,
C₁-C₄ alkoxy,
heterocycl,
acyloxy,
heterocycl, wherein heterocycl excludes a heterocycl containing a single
20 nitrogen,
phenyl,
(D)C₁OR^B,
(D)C(O)OR^B,
(D)OR^B,
25 (D)OCOR^B,
(D)OC(O)R^B,
(D)SR^B,
(D)SOR^B or
(D)SO₂R^B.

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-326-

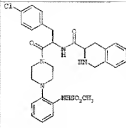
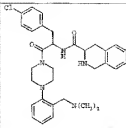
- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₈ alkyl, N(R¹⁰)₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,
 each R⁹ is independently:
 10 hydrogen,
 C₁-C₈ alkyl,
 C₁-C₈ haloalkyl,
 (D)₁-C₇ cycloalkyl,
 (D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl
 15 heteroaryl or
 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen; and
 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C₁-C₈ alkyl,
 20 N(R¹⁰)₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰, and
 each R¹⁰ is independently:
 hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl.

WO 2004/09188

PCT/US2004/017

-327-

- 5 12. A compound selected from the group consisting of:

Name of Compound	Structure of Compound
1-(4-Ts-4-(2,5-Difluorophenyl)-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-piperazine	
1-(4-Ts-4-(2,5-Difluorophenyl)-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-piperazine	

WO 2004/09188

PCT/US2003/017

-328-

Name of Compound	Structure of Compound
5-(4-chloro-phenyl)-2-((1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino)-1-((4-(2-(1,2,4)triazol-1-ylmethyl)-phenyl)-piperidin-1-yl)-propan-1-one	
N-(1-(4-chloro-benzoyl)-2-(4-(2-(isobutyl methanesulfonyl)-amino)-phenyl)-piperidin-1-yl)-2-oxo-2-(2,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-acetamide	

5

13. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutical carrier and at least one compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof as recited in Claim 1.

14. The pharmaceutical composition of Claim 13, which comprises a second active ingredient selected from the group consisting of: an insulin sensitizer, insulin, a glucose, sulfonylureas, alpha-glucosidase inhibitor, DMOG-CoA reductase inhibitor.

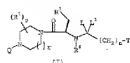
10

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-329-

- 5 frequent cholesterol forming agent, beta 3 adrenergic receptor agonist, neuropeptide Y antagonist, phosphodiesterase V inhibitor, and an alpha 2 adrenergic receptor antagonist
- 15 15. A process of making a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt or stereoisomers thereof as recited in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 16. A method of preventing or treating obesity in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.
17. A method of preventing or treating diabetes mellitus in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of
- 15 formula I as recited in Claim 1.
18. A method of preventing or treating male or female sexual dysfunction in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.
19. The method of 18, wherein the male or female sexual dysfunction is
- 20 erectile dysfunction.
20. A process for preparing a compound of formula I:



- or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomers thereof, wherein
- 25

WO 2004/09188

PCT/ES02/0517

-339-

5 $-\text{C}_1\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{T}-$ wherein R_1 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl, Bn, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, PMOC or C_1-C_8 allyl(phenyl);

Q represents a moiety



10

 R_4 is independently:

hydrogen,

hydroxy,

cyano,

15

nitro,

halo,

 C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 haloalkyl,

20

 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{benzoyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{benzocyclyl}$,

25

 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-331-

- 5 (D)NR⁹₁₂
 (D)NR⁹CO⁹_R⁹
 (D)NR⁹CCN⁹(R⁹)₂
 (D)NR⁹C₃(O)C⁹_R⁹
 (D)NR⁹C₃(R⁹)₂N⁹_R⁹
 10 (D)NR⁹C₃(-NR⁹)₂N⁹_R⁹
 (D)NR⁹SiO₂R⁹₃
 (D)NR⁹SiO₂N⁹_R⁹
 (D)NR⁹(CH₂)₃heterocyclyl₁
 (D)NR⁹(CH₂)₃heterocaryl₁
 15 (D)CR⁹
 OSO₂R⁹
 (D)(O₄)₁(C₃-C₇ cycloalkyl)
 (D)(O₄)₁(CH₂)₃aryl₁
 (D)(O₄)₁(CH₂)₃heterocaryl₁
 20 (D)(O₄)₁(CH₂)₃ heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl
 containing a single nitrogen when n=1,
 (D)SR⁹
 (D)SOR⁹
 (D)SO₂R⁹, or
 25 (D)SO₂(NR⁹)₂

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heterocaryl are
 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁹.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-332-

- 5 R^1 is independently:
 hydrogen, $\text{CONHC}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, (Diphenyl), (D $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl) or
 one, provided that one is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 which forms an amide bond.
- 10 R^3 is independently: *aryl* or *thienyl*,
 wherein *aryl* and *thienyl* are optionally substituted, with one to three substituents selected
 from the group consisting of:
 cyano, halo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, (D $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl), $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl and
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkoxy.
- 15 R^4 is independently:
 hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, CO_2R^5 , C(O)OR^6 , $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl or $(\text{CH}_2)_n\text{OC}_1\text{-C}_8$
 alkyl, wherein *n* is 2-8.
- 20 each R^5 is independently:
 hydrogen,
 halo,
 oxo
 $\text{N(R}^6)_2$
- 25 $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl,
 (D $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl),
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl,
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy,
 heteroaryl,
- 30 hydroxy,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-333-

- 5 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen,
- phenyl,
- (D)COR⁹,
- (D)C(O)OR⁹
- 10 (D)OR⁹,
- (D)OCOR⁹,
- (D)OC(O)R⁹,
- (D)SR⁹,
- (D)SOR⁹, or
- 15 (D)SO₂R⁹,
- wherein aryl, heterocycl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of one, C₁-C₈ alkyl, N(R¹⁰)₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,
- 20 each R⁹ is independently:
- hydrogen,
- C₁-C₈ alkyl,
- C₁-C₈ haloalkyl,
- (D)¹-C₇ cycloalkyl,
- 25 (D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
- (D)heterocycl or
- (D)heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single nitrogen, and

WO 2004/09188

PCT/US02/0617

-334-

- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one or three substituents selected from the group consisting of *ortho*-C₁-C₆ alkyl, N(R¹⁰)₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,

each R¹⁰ is independently:

- 10 hydrogen, C₁-C₃alkyl, COOC₁-C₆ alkyl, aryl or C₃-C₇ cycloalkyl,

D is a bond or (CH₂)_n;

a is 0-5;

p is 0-5;

- 15 q is 0-1; and

r is 1-2;

completing the steps of:

- a) providing a compound having a structural formula 1,



20

(1)

with Cl₂CHCO₂OR⁸ wherein R⁸ is hydrogen or C₁-C₃ alkyl and X is halo, in the presence of a catalyst and a base in a suitable organic solvent to give the compound of formula 2,



25

(2)

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-335-

- 5 b) selectively acylating the compound of formula 2 in the presence of amine in an acidic condition to give a compound of formula 3,



- 10 c) cyclizing the compound of formula 3 by Michael addition to give a compound of formula 4 or stereoisomers thereof,



- 15 d) coupling the compound of formula 4 or stereoisomers thereof, wherein R* of compound 4 to H, with a compound of formula 5,

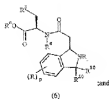


WO 02/09188

PCT/US02/0517

-336-

- 5 wherein R' of compound 5 is C₁-C₈ alkyl, to give a compound of formula 6;



- 10 e) coupling the compound of formula 6, wherein R' is H, with a compound having a structural,



to afford the compound of formula 1.



21. The process of Claim 20, wherein
5 5-bromobenzaldehyde;
22. The process of Claim 21, wherein CH₂CH₂-COOKR in Step (a) is
15 methylacrylate.
23. The process of Claim 22, wherein the catalyst in Step (a) is selected
from the group consisting of: Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)Cl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI,
Pd(OAc)₂/Ph₃P-Bu₄NBr, Pd(PPh₃)₂(C₂H₅)₂ and Pd(OAc)₂/Ph₃P(O) t-Bu₃ and wherein the base
20 in Step (a) is NR₃ wherein R is hydrogen or C₁-C₈ alkyl.

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-357-

- 5 24. The process of Claim 23, wherein the anion in Step (b) is selected from the group consisting of: benzoate, *alpha*-methylbenzylamine and BuCNH_2 .
25. The process of Claim 24, wherein the Step (b) further comprises
 10 reducing of intermediate imine compound in the presence of reducing agent, the reducing agent being selected from the group consisting of: $\text{Ni}(\text{CNH}_2)_2$, $\text{Na}(\text{OAc})_2\text{BH}$, NaBH_4/Me ,
 and a combination of Et_3SiH and TFA in CH_2Cl_2 or CH_2Cl_2 .
26. The process of Claim 25, wherein the stereoisomer of compound of
 formula 4 in Step (c) is a compound of formula 4a.



- 15 27. The process of Claim 26, wherein the compound of formula 4a is prepared by asymmetric hydrogenation of a compound having structural formula,



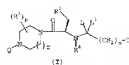
28. The process of Claim 27, wherein the Michael addition in Step (c) is
 carried out in a basic workup condition.
- 20 29. The process of Claim 20, wherein the Step (c) further comprises
 deprotecting or protecting of the compound of formula (4) at NH_2 .

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-336-

- 5 30. A process for preparing a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomeric thereof, wherein

- 10 $\text{C}_1\text{L}_1\text{L}_2\text{L}_3\text{L}_4\text{L}_5\text{L}_6\text{L}_7\text{L}_8$



Q represents a moiety:



R is independently:

- 15 hydrogen,
hydroxy,
cyano,
oxo,
halo,
20 $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl,
 $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkenyl,
 $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkynyl,
 $(\text{D}_2\text{C})_2\text{OR}^9$,

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-340-

- 5 (D/SO₂)NR⁹)₂
 wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl are
 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸;

R¹ is independently:

- 10 hydrogen, CONH(C₁-C₈ alkyl), C₁-C₈ alkyl, (D)phenyl, (D/C₃-C₇ cycloalkyl) or
 oxo, provided that oxo is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 which forms an amide bond;

R² is independently, aryl or thieryl;

- 15 wherein aryl and thieryl are optionally substituted with one to three substituents selected
 from the group consisting of:
 cyano, halo, C₁-C₈ alkyl, (D/C₃-C₇ cycloalkyl), C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and
 C₁-C₄ haloalkyl/oxo;

R⁴ is independently:

- 20 hydrogen, C₁-C₈ alkyl, O(R)⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C₃-C₇ cycloalkyl or (CH₂)_nO(C₁-C₈
 alkyl), wherein n is 2-6;

each R⁸ is independently:

- 25 hydrogen,
 halo,
 oxo
 NR¹⁰₂
 C₁-C₈ alkyl,
 (D/C₃-C₇ cycloalkyl),
 30 C₁-C₄ haloalkyl,
 C₂-C₄ alkoxy,

WO 02/09188

PCT/US02/0517

-341-

- 5 heteroaryl,
 heteroaryl,
 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen,
 phenyl,
 10 (D)C(R⁹)₂,
 (D)C(R⁹)OR⁹,
 (D)OR⁹,
 (D)OCOR⁹,
 (D)OCOR⁹,
 15 (D)SR⁹,
 (D)SOR⁹, or
 (D)SO₂R⁹,
 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, acyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of one, C₁-C₈ alkyl,
 20 NR¹⁰₂, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰,
 each R⁹ is independently
 hydrogen,
 C₁-C₈ alkyl,
 25 C₁-C₄ haloalkyl,
 (D)C₂-C₇ cycloalkyl,
 (D)aryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
 (D)heteroaryl or
 (D)heterocyclyl; wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 30 nitrogen; and

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-342-

- 5 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of oxo, C_1-C_6 alkyl, $N(R^{10})_2$, OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} ,

each R^{10} is independently:

- 10 hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, $CO(C_1-C_6)$ alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

each R^{11} is independently: hydrogen or (C_1-C_6) alkyl;

D is a bond or $-(CH_2)_p-$;

n is 0-8;

- 15 p is 0-5;

q is 0-1; and

r is 1-2;

comprising the steps of:

- 20 a) esterifying a compound of formula 1,



with an alcohol $R''OH$ to form a compound of formula 2,



- 25 wherein R'' is C_1-C_6 alkyl or (D)phenyl;

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-343-

- 5 b) reacting a compound of formula 2 with $R^{11}CO_2R^{12}$ to form a compound of formula 3,



wherein R^{11} is independently hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

- 10 c) reacting a compound of formula 3 with an activating group to form a compound of formula 4,



wherein A is an activating group;

- 15 d) decarboxylating the compound of formula 4 by hydrogenation to afford a compound of formula 5,



WO 02/09188

PCT/US02/0517

-344-

- 5 e) optionally reacting the compound of formula 5 with an inorganic base to form a compound of formula 6,



wherein HA is an acid and M is a univalent cation;

- 10 f) resolving the compound of formula 5 or formula 6 to afford a chiral compound of formula 7,

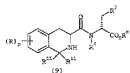


wherein M is hydrogen and R' is H or R⁴;

- 15 g) coupling the compound of formula 7 with a compound of formula 8,



to afford a compound of formula 9,



: end

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-545-

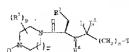
- 5 b) coupling the compound of formula 9 with a compound having a



formula,

to afford a compound of formula I.

31. A process for preparing a compound of formula I:



10

(12)

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

C_{12}L^1 ($\text{CH}_2\text{N}^+\text{T}^1$) is



- 12 Q represents a moiety:



R is independently:

hydrogen,

hydroxy,

WO 2004/09188

PCT/ES02/0517

-546-

- 5 cyano,
nitro,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₁-C₈ alkenyl,
10 C₁-C₈ haloalkyl,
(D)C(O)R⁹,
(D)C(O)OR⁹,
(D)C(O)SR⁹,
(D)C(O)thiomethyl,
15 (D)C(O)thiomercaptyl,
(D)C(O)N(R⁹)₂,
(D)N(R⁹)₂,
(D)NR⁹COR⁹,
(D)NR⁹CON(R⁹)₂,
20 (D)NR⁹C(OR⁹)₂,
(D)NR⁹C(R⁹)₂N(R⁹)₂,
(D)NR⁹C(=NR⁹)N(R⁹)₂,
(D)NR⁹SO₂R⁹,
(D)NR⁹SO₂N(R⁹)₂,
25 (D)NR⁹(CH₂)₆thiomercaptyl,
(D)NR⁹(CH₂)₆thiomethyl,
(D)OR⁹,
OSO₂R⁹,
(D)(O)₄(C₃-C₇ cycloalkyl),

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-347-

- 5 (D)(O)₁₋₂(CH₂)₃aryl,
 (D)(O)₁₋₂(CH₂)₃heteroaryl,
 (D)(O)₁₋₂(C(=O)₂ heterocyclyl, wherein heterocyclyl includes a heterocyclyl
 consisting a single nitrogen when q=1,
 (D)SR^{R5},
 10 (D)SOR^{R5},
 (D)(SO₂)R^{R5}, or
 (D)(SO₂)N(R^{R5})₂,
 wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl are
 optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^{R5};
- 15 R^{R1} is independently:
 hydrogen, CONH(C₁-C₈ alkyl), C₁-C₈ alkyl, (D)phenyl, (D)^{R5}C₃-C₇ cycloalkyl or
 one, provided that one is not attached to the same carbon that attached to nitrogen
 which forms its amide bond;
- 20 R^{R2} is independently: aryl or fluorenyl;
 wherein aryl and fluorenyl are optionally substituted with one to three substituents selected
 from the group consisting of:
 cyano, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)(C₃-C₇ cycloalkyl), C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ haloalkyl and
 25 C₁-C₈ haloalkylalkoxy;
- R^{R4} is independently:
 hydrogen, C₁-C₈ alkyl, OOR^{R5}, ClOOR^{R5}, C₃-C₇ cycloalkyl or (CH₂)_n(C₁-C₈
 alkyl), wherein n is 3-8;
- 30

WO 02/09188

PCT/US02/0517

- 348 -

- 5 each R^8 is independently:
 hydrogen,
 halo,
 cyano
 $NR^{10}R^{12}$
- 10 C_1-C_3 alkyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 C_1-C_4 alkoxy,
 heteroaryl,
 15 heterocyclyl, wherein heterocyclyl excludes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen,
 phenyl,
 (D)COR⁹,
- 20 (D)C(C)OR⁹
 (D)NR⁹,
 (D)OCOR⁹,
 (D)OCO₂R⁹,
 (D)SR⁹,
 25 (D)SiOR⁹, or
 (D)SO₂R⁹,
 wherein aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 with one to three substituents selected from the group consisting of cyano, C_1-C_4 alkyl,
 $NR^{10}R^{12}$, OR¹⁰, SR¹⁰ and CO₂R¹⁰.
- 30

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-349-

- 5 each R^9 is independently:
 hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_1-C_8 haloalkyl,
 $(OR^{10})_2C$ cycloalkyl,
 10 (Diaryl, wherein aryl being phenyl or naphthyl,
 (Di)heterocyclyl or
 (Di)heterocyclyl wherein heterocyclyl includes a heterocyclyl containing a single
 nitrogen; and
 wherein aryl, heterocyclyl, heterocyclyl, alkyl or cycloalkyl is optionally substituted
 15 with one or three substituents selected from the group consisting of COO , C_1-C_8 alkyl,
 $NR^{10}R^{10}$, OR^{10} , SR^{10} and CO_2R^{10} ;

each R^{10} is independently:
 hydrogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $COOC_1-C_8$ alkyl, aryl or C_2-C_7 cycloalkyl;

- 20 each R^{10} is independently; hydrogen or $(C_1-C_8)alkyl$;

D is a bond or $-CH_2CH_2-$;

- 25 u is 0-8;
 p is 0-5;
 q is 0-1; and
 r is 1-2;

WO 2004/09188

PCT/US02/0517

330

5 comprising the steps of:

a) reacting a compound formula 1.



wherein X is halo, and R^{11} is independently, hydrogen or C_1 - C_4 alkyl, with $CNCl_2CO_2R^6$

10 wherein R^6 is C_1 - C_4 alkyl or benzyl to afford a compound of formula 2:



b) protecting the compound of formula 2 to form the compound of

15 formula 3:



WO 2004/09188

PCT/US02/0517

-351-

- 3 a) hydrogenating the compound of formula 3 to afford a compound of formula 4;

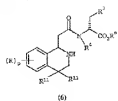


10

- d) coupling the compound of formula 4 wherein R² is hydrogen or R¹ with a compound of formula 5;



- 15 to afford a compound of formula 6;



WO 02/09188

PCT/US02/0517

-382-

- 5 e) coupling the compound of formula 6 with a compound having a



formula, to afford a compound of formula I.

WO 02/059108 A1



as to applicant's conduct as apply to and be proved a
 prior to (date of filing) the application;
 as to the applicant's conduct as to the priority of the
 applicant apply after a 10% of the application

(15) Informational Correction:
 see PCT Gazette No. 10201 of 6 November 2001, Sec-
 tion II

Publication:

with international search report

(16) Date of publication of this corrected version:

6 November 2001

For non-legal and non-technical reasons, the final
 text of the application is not identical to the text
 of the application as published in the PCT Gazette

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Applications No
PCT/US 02/00517

[illegible]

*See *McClain v. Real Estate Bd.*, 379 U.S. 169, 80 S.Ct. 379, 12 L.Ed.2d 177 (1964).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Publication of International Search Report

PCT/JP 02/00517

Publication of International Search Report		Publication of International Search Report		Publication of International Search Report	
Publication number	Publication date	Publication number	Publication date	Publication number	Publication date
WO 02/4879	A	14-12-2000	AU	5306800 A	28-12-2000
			EP	1107634 A1	26-03-2002
			MO	0274679 A1	14-12-2000
			US	6350740 R1	26-02-2002
WO 99/4002	A	16-12-1999	AU	742425 B2	03-01-2002
			AU	0050189 A	30-12-1999
			EP	1055860 A1	20-03-2001
			MO	9964002 A1	16-12-1999
			US	6254534 A1	25-08-2001
			US	2001029259 A1	11-10-2001

Form PCT/JP 02/00517 (2002.08.01)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/10	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	15/08	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	15/10	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	401/12	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	403/12	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	405/12	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	409/12	C 0 7 D	409/12
C 0 7 D	417/12	C 0 7 D	417/12
// C 0 7 B	61/00	C 0 7 B	61/00 3 0 0
C 0 7 M	7:00	C 0 7 M	7:00

(81)指定国 AP(G1,G4,K1,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RI,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,GM,GN,GQ,HW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, G1,G4,HR,HU,IE,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クリストファー・ケリー・ビガーズ

アメリカ合衆国27520ノースカロライナ州クレイトン、アニー・ブイ・ドライブ21番

(72)発明者 カリン・ブリナー

アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、バインズブリングス・イースト・ドライブ7649番

(72)発明者 クリストファー・ウィリアム・ドーク

アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、イースト・80ストリート7515番

(72)発明者 マシュー・ジョゼフ・フィッシャー

アメリカ合衆国46158インディアナ州ムーアズビル、クエイル・リッジ・コート10650番

(72)発明者 ラリー・ウェイン・ハーテル

アメリカ合衆国46239インディアナ州インディアナポリス、クワイエット・コート2313番

(72)発明者 ヴァンサン・マンキュー

ベルギー5651ティール・シャトー、リュ・デ・オーブレ27番

(72)発明者 マイケル・ジョン・マーティネッリ

アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、マルサン・ドライブ1935番

(72)発明者 ジョン・フィリップ・メイヤー

アメリカ合衆国46220インディアナ州インディアナポリス、ノース・ワシントン・ブルバード5839番

(72)発明者 ボール・レスリー・オーンスタイン

アメリカ合衆国46032インディアナ州カーメル、ボサハン・コート10441番

(72)発明者 ティモシー・アイボ・リチャードソン

アメリカ合衆国46268インディアナ州インディアナポリス、ショッター・テラス8123番

(72)発明者 ジェシュ・アービンド・シャール

アメリカ合衆国46143インディアナ州グリーンウッド、アパートメント・ディ、コナース・ドライブ720番

(72)発明者 キン・シ

アメリカ合衆国46033インディアナ州カーメル、ベンイーグル・ドライブ13138番

(72)発明者 ジベイ・ウ

アメリカ合衆国46060インディアナ州ノーブルズビル、パークショア・ドライブ10182番
(72)発明者 シェ・チャオ

アメリカ合衆国46033インディアナ州カーメル、オタワ・バス5705番

F ターム(参考) 4C034 AN05

4C063	AA01	BB07	BB09	CC12	CC15	CC25	CC36	CC41	CC42	CC47
	CC61	CC62	CC78	CC95	DD03	DD07	DD15	EE01		
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC50	BC54	BC60	BC62	BC79	BC82
	GA02	GA04	GA07	GA08	GA10	GA12	GA16	MA01	MA04	NA14
	ZA70	ZA81	ZC35	ZC41	ZC51					
4H039	CA21	CD10	CD20							

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-523529(P2004-523529A)
 【公表日】平成16年8月5日(2004.8.5)
 【年通号数】公開・登録公報2004-030
 【出願番号】特願2002-559410(P2002-559410)
 【国際特許分類第7版】

C 0 7 D	217/26	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	43/00	
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	417/12	
// C 0 7 B	61/00	
C 0 7 M	7:00	
【F 1】		
C 0 7 D	217/26	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	417/12	
C 0 7 B	61/00	3 0 0
C 0 7 M	7:00	

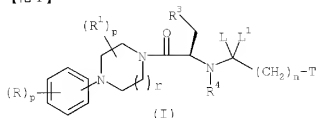
【手続補正書】
 【提出日】平成16年8月5日(2004.8.5)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

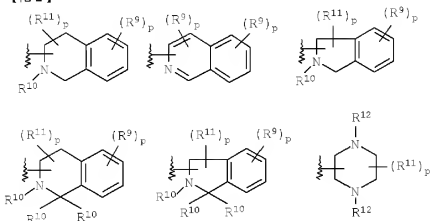


【式中、

L¹およびL¹は独立に水素または共同してオキソであり；

Tは、

【化 2】



であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D) C (O) R⁹、(D) C (O) OR⁹、(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、(D) N (R⁹)₂、(D) NR⁹CO R⁹、(D) NR⁹CON (R⁹)₂、(D) NR⁹C (O) OR⁹、

- (D) $\text{NR}^9\text{C}(\text{R}^9) = \text{N}(\text{R}^9)$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ 、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ アリール、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環(ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)

- (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1~5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D)フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2~8である)であり；

各 R^6 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N}(\text{R}^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1\text{--C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール

$(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{SO}_2\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{qC}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{COR}^8$ 、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}$ —ヘテロ環または

$(\text{CH}_2)_n[\text{O}]\text{q}(\text{C}_1\text{--C}_8\text{アルキル})$ —ヘテロ環

であり、ここでnは2～8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

(D) フェニル

$\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$\text{C}(\text{O})$ フェニル、

$\text{SO}_2\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルまたは

SO_2 —フェニル

であり；

Dは、結合または— $(\text{CH}_2)_n$ —であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項2】

R³が、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メトキシ、ベンジルオキシまたはメチルでパラ置換されてもよいフェニルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、クロロ、フルオロまたはメトキシでパラ置換されたフェニルである請求項2に記載の化合物。

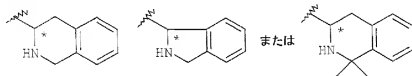
【請求項4】

R⁴が水素である請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

-(CH₂)_n-Tが、

【化3】



【ここで、*はRまたはS立体配置をとるキラル炭素を意味する】
である請求項4に記載の化合物。

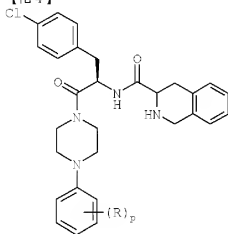
【請求項6】

LおよびL¹が一緒になってオキソであり、キラル炭素がR立体配置をとる請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

式I I :

【化4】



(I I)

【式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または-(CH₂)_n-であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

- C_1-C_8 アルキル、
 C_1-C_8 アルコキシ、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 (D) $C(O)R^9$ 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) $C(O)SR^9$ 、
 (D) $C(O)$ ヘテロアリアル、
 (D) $C(O)$ ヘテロ環、
 (D) $C(O)N(R^9)_2$ 、
 (D) $N(R^9)_2$ 、
 (D) NR^9COR^9 、
 (D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9C(O)OR^9$ 、
 (D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、
 (D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9SO_2R^9$ 、
 (D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[O]q(C_3-C_7$ シクロアルキル)、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ アリアル、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素 1 個を含むヘテロ環は除く)
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、 R^9 から独立に選択される 1～5 個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

- 水素、
 ハロ、
 オキソ
 $N(R^{10})_2$
 C_1-C_8 アルキル、
 (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリアル、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、
 フェニル、
 (D) COR^9 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) OR^9 、
 (D) $OCOR^9$ 、

- (D) $\text{O} \text{C} \text{O}_2 \text{R}^9$ 、
 (D) $\text{S} \text{R}^9$ 、
 (D) $\text{S} \text{O} \text{R}^9$ 、または
 (D) $\text{S} \text{O}_2 \text{R}^9$

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{O} \text{R}^{10}$ 、 $\text{S} \text{R}^{10}$ および $\text{C} \text{O}_2 \text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{O} \text{R}^{10}$ 、 $\text{S} \text{R}^{10}$ および $\text{C} \text{O}_2 \text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

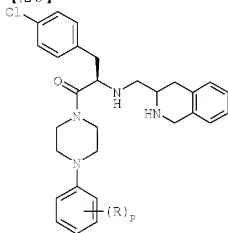
各 R^{10} は、独立に、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項8】

式 I I I：

【化5】



(I I I)

【式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

- C_1-C_8 アルキル、
 C_1-C_8 アルコキシ、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 (D) $C(O)R^9$ 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) $C(O)SR^9$ 、
 (D) $C(O)$ ヘテロアリール、
 (D) $C(O)$ ヘテロ環、
 (D) $C(O)N(R^9)_2$ 、
 (D) $N(R^9)_2$ 、
 (D) NR^9COR^9 、
 (D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9C(O)OR^9$ 、
 (D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、
 (D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9SO_2R^9$ 、
 (D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素 1 個を含むヘテロ環は除く)
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される 1～5 個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

- 水素、
 ハロ、
 オキソ
 $N(R^{10})_2$
 C_1-C_8 アルキル、
 (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリール、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、
 フェニル、
 (D) COR^9 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) OR^9 、
 (D) $OCOR^9$ 、

- (D) $\text{O} \text{C} \text{O}_2 \text{R}^9$ 、
 (D) $\text{S} \text{R}^9$ 、
 (D) $\text{S} \text{O} \text{R}^9$ 、または
 (D) $\text{S} \text{O}_2 \text{R}^9$

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{O} \text{R}^{10}$ 、 $\text{S} \text{R}^{10}$ および $\text{C} \text{O}_2 \text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{O} \text{R}^{10}$ 、 $\text{S} \text{R}^{10}$ および $\text{C} \text{O}_2 \text{R}^{10}$ からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

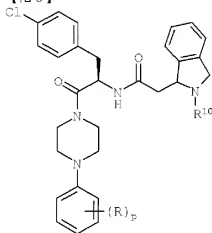
各 R^{10} は、独立に、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項9】

式IV：

【化6】



(IV)

【式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

- C_1-C_8 アルキル、
 C_1-C_8 アルコキシ、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 (D) $C(O)R^9$ 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) $C(O)SR^9$ 、
 (D) $C(O)$ ヘテロアリアル、
 (D) $C(O)$ ヘテロ環、
 (D) $C(O)N(R^9)_2$ 、
 (D) $N(R^9)_2$ 、
 (D) NR^9COR^9 、
 (D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9C(O)OR^9$ 、
 (D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、
 (D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9SO_2R^9$ 、
 (D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[O]q(C_3-C_7$ シクロアルキル)、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ アリアル、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、
 (D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素 1 個を含むヘテロ環は除く)
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、 R^9 から独立に選択される 1～5 個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

- 水素、
 ハロ、
 オキソ
 $N(R^{10})_2$
 C_1-C_8 アルキル、
 (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリアル、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、
 フェニル、
 (D) COR^9 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) OR^9 、
 (D) $OCOR^9$ 、

- (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、または
 (D) SO_2R^9

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に、水素、 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

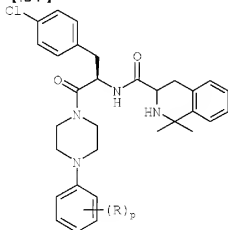
【請求項10】

R^{10} が水素または $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

式V：

【化7】



(V)

[式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q=1$ であるとき、窒素1個を含むヘテロ環は除く）

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

- (D) OR^9 、
- (D) $OCOR^9$ 、
- (D) OCO_2R^9 、
- (D) SR^9 、
- (D) SOR^9 、または
- (D) SO_2R^9

であり、ここでアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリーール（ここで、アリーールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリーールまたは

ヘテロ環：（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

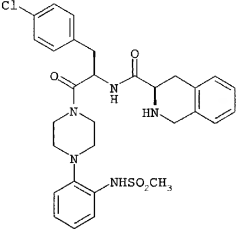
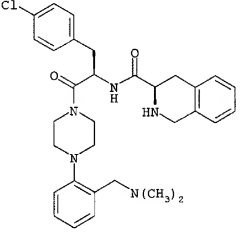
各 R^{10} は、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリーールまたは C_3-C_7 シクロアルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

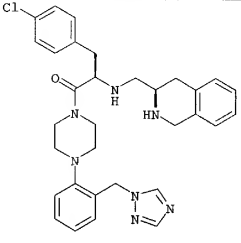
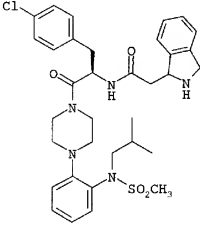
【請求項12】

以下からなる群から選択される化合物：

【表 1】

化合物の名称	化合物の構造
<p>1 - (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4 - (2-メタンスルホニルアミノフェニル) - ビペラジン</p>	
<p>1 - (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4 - (2-ジメチルアミノメチルフェニル) - ビペラジン</p>	

【表 2】

化合物の名称	化合物の構造
3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-1-[4-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)メチルフェニル]-ピペラジン-1-オン	
N-(1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[2-(イソブチルメタンスルホニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド	

【請求項 13】

医薬的担体および少なくとも1つの請求項1に記載の式Iの化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物。

【請求項 14】

インスリン増感剤、インスリン模倣薬、スルホニルウレア、 α -グリコシダーゼインヒビター、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、封鎖剤（セキストラント）コレステロール低下剤、 β 3アドレナリンレセプターアゴニスト、神経ペプチドYアンタゴニスト、ホスホジエステルVインヒビターおよび α 2アドレナリンレセプターアンタゴニストから選ばれる第2の有効成分を含む請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項1に記載の式Iの化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物の製造方法。

【請求項 16】

治療有効量の請求項1に記載の式Iの化合物を投与することを含む哺乳動物における肥満の予防または治療方法。

【請求項 17】

治療有効量の請求項1に記載の式Iの化合物を投与することを含む哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

【請求項 18】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を投与することを含む哺乳動物における男性または女性の性的機能不全の予防または治療方法。

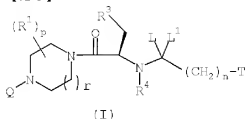
【請求項 19】

男性または女性の性的機能不全が、勃起不全である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

式 I :

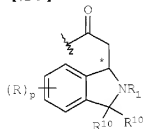
【化 8】



【式中、

$-CLL^1-(CH_2)_n-T$ は、

【化 9】



(式中、 R_1 は水素、 C_1-C_8 アルキル、 Boc 、 CBZ 、フェニル、 $Fmoc$ または(C_1-C_8 アルキル)フェニルである)

であり、

Q は、

【化 10】



であり、

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

- (D) C (O) ヘテロ環、
 (D) C (O) N (R⁹)₂、
 (D) N (R⁹)₂、
 (D) NR⁹CO R⁹、
 (D) NR⁹CON (R⁹)₂、
 (D) NR⁹C (O) OR⁹、
 (D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、
 (D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、
 (D) NR⁹SO₂R⁹、
 (D) NR⁹SO₂N (R⁹)₂、
 (D) NR⁹ (CH₂)_nヘテロ環、
 (D) NR⁹ (CH₂)_nヘテロアリール、
 (D) OR⁹、
 OSO₂R⁹、
 (D) [O] q (C₃-C₇シクロアルキル)、
 (D) [O] q (CH₂)_nアリール、
 (D) [O] q (CH₂)_nヘテロアリール、
 (D) [O] q (CH₂)_nヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

- (D) SR⁹、
 (D) SOR⁹、
 (D) SO₂R⁹、または
 (D) SO₂N (R⁹)₂

であり、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₃-C₇シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、R⁸から独立に選択される 1~5 個の置換基で場合により置換されており；

R²は、独立に：
 水素、CONH (C₁-C₈アルキル)、C₁-C₈アルキル、(D) フェニル、(D) C₃-C₇シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R³は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C₁-C₈アルキル、(D) C₃-C₇シクロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルキルおよびC₁-C₄ハロアルキルオキシからなる群から選択される 1~3 の置換基で場合により置換されており；

R⁴は、独立に：
 水素、C₁-C₈アルキル、C (O) R⁹、C (O) OR⁹、C₃-C₇シクロアルキルまたは (CH₂)_nO (C₁-C₈アルキル) (n は 2~8 である) であり；

各R⁸は、独立に：
 水素、
 ハロ、
 オキソ
 N (R¹⁰)₂、
 C₁-C₈アルキル、
 (D) C₃-C₇シクロアルキル、
 C₁-C₄ハロアルキル、
 C₁-C₄アルコキシ、
 ヘテロアリール、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環 (窒素を 1 個含むヘテロ環を除く)、
 フェニル、

- (D) COR^9 、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$
 (D) OR^9 、
 (D) OCOR^9 、
 (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、または
 (D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

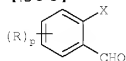
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体の製造方法であつて、

a) 適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式(1)：

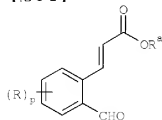
【化11】



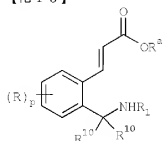
(1)

で示される化合物を $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ と反応させて（ここで、 R^a は水素または C_1-C_8 アルキルであり、Xはハロである）、式(2)：

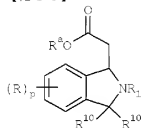
【化12】



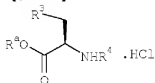
- (2)
 の化合物を得；
 b) 酸性条件中、アミンの存在下、式(2)の化合物を還元的にアミノ化して、式(3)
)：
 【化13】



- (3)
 の化合物を得；
 c) マイケル付加によって、式(3)の化合物を環化して、式(4)：
 【化14】

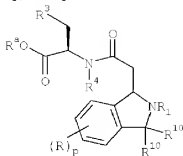


- (4)
 の化合物またはその立体異性体を得；
 d) 式(4)の化合物またはその立体異性体（ここで、式(4)のR^aはHである）を式
 (5)：
 【化15】



- (5)
 (ここで、式(5)のR^aはC₁-C₆アルキルである)
 の化合物とカップリングさせて、式(6)：

【化 1 6】



(6)

の化合物を得；次いで

e) 式 (6) (ここで、R^a は H である)

の化合物を構造：

【化 1 7】

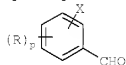


で示される化合物とカップリングさせて、式 I の化合物を得る工程を含む製造方法。

【請求項 2 1】

工程 (a) の

【化 1 8】



が 2-プロモベンズアルデヒドである請求項 2 0 に記載の製造方法。

【請求項 2 2】

工程 (a) の $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}$ がメチルアクリレートである請求項 2 1 に記載の製造方法。

【請求項 2 3】

工程 (a) の触媒が、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$ 、 $\text{P}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}-\text{Bu}_4\text{NBr}$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2/\text{H}_2$ および $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O}-\text{toI})_3$ から選ばれ；工程 (a) の塩基が、 NR_3 (ここで、R は水素または C_1-C_6 アルキルである) である請求項 2 2 に記載の製造方法。

【請求項 2 4】

工程 (b) のアミンが、ベンジルアミン、 α -メチルベンジルアミンおよび BocNH_2 から選ばれる請求項 2 3 に記載の製造方法。

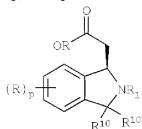
【請求項 2 5】

工程 (b) がさらに、 CH_3CN または CH_2Cl_2 中の NaCNBH_3 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 NaBH_4/H^+ ならびに Et_3SiH および TFA の組合せから選ばれる還元剤の存在下での中間体イミン化合物の還元を含む請求項 2 4 に記載の製造方法。

【請求項 2 6】

工程 (c) の式 (4) の化合物の立体異性体が、式 (4 a)：

【化 1 9】



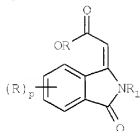
(4 a)

の化合物である請求項 2 5 に記載の製造方法。

【請求項 2 7】

式 (4 a) の化合物が、構造式：

【化 2 0】



で示される化合物の不斉水素化によって製造される請求項 2 6 に記載の製造方法。

【請求項 2 8】

工程 (c) のマイケル付加が、塩基性処理条件において行われる請求項 2 7 に記載の製造方法。

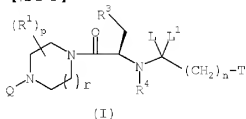
【請求項 2 9】

工程 (e) がさらに、式 (4) の化合物の NR₁ における脱保護およびまたは保護を含む請求項 2 0 に記載の製造方法。

【請求項 3 0】

式 I

【化 2 1】

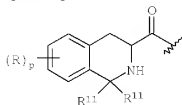


(I)

【式中、

-C L L - (CH₂)_n - T は、

【化 2 2】



であり、

Qは、

【化23】



であり、

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁-C₈アルキル、

C₁-C₈アルコキシ、

C₁-C₄ハロアルキル、

(D) C(O)R⁹、

(D) C(O)OR⁹、

(D) C(O)SR⁹、

(D) C(O)ヘテロアリアル、

(D) C(O)ヘテロ環、

(D) C(O)N(R⁹)₂、

(D) N(R⁹)₂、

(D) NR⁹CONR⁹、

(D) NR⁹CON(R⁹)₂、

(D) NR⁹C(O)OR⁹、

(D) NR⁹C(R⁹)=N(R⁹)、

(D) NR⁹C(=NR⁹)N(R⁹)₂、

(D) NR⁹SO₂R⁹、

(D) NR⁹SO₂N(R⁹)₂、

(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロ環、

(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロアリアル、

(D) OR⁹、

OSO₂R⁹、

(D) [O]q(C₃-C₇シクロアルキル)、

(D) [O]q(CH₂)_nアリアル、

(D) [O]q(CH₂)_nヘテロアリアル、

(D) [O]q(CH₂)_nヘテロ環（ここで、q=1であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く）

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、

(D) SO₂R⁹、または

(D) SO₂N(R⁹)₂

であり、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₃-C₇シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、R⁹から独立に選択される1~5個の置換基で場合により置換されており；

R¹は、独立に：

水素、CONH(C₁-C₈アルキル)、C₁-C₈アルキル、(D)フェニル、(D)C₃

—C₇シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R³は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C₁—C₈アルキル、(D) C₃—C₇シクロアルキル、C₁—C₄アルコキシ、C₁—C₄ハロアルキルおよびC₁—C₄ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R⁴は、独立に：

水素、C₁—C₈アルキル、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C₃—C₇シクロアルキルまたは(CH₂)_nO(C₁—C₈アルキル) (nは2～8である)であり；

各R⁸は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

N(R¹⁰)₂

C₁—C₈アルキル、

(D) C₃—C₇シクロアルキル、

C₁—C₄ハロアルキル、

C₁—C₄アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR⁹、

(D) C(O)OR⁹

(D) OR⁹、

(D) OCCOR⁹、

(D) OCCO₂R⁹、

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、または

(D) SO₂R⁹

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁—C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、OR¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各R⁹は、独立に：

水素、

C₁—C₈アルキル、

C₁—C₄ハロアルキル、

(D) C₃—C₇シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁—C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、OR¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各R¹⁰は、独立に：

水素、(C₁—C₈)アルキル、C(O)C₁—C₈アルキル、アリールまたはC₃—C₇シクロアルキルであり；

各R¹¹は、独立に水素または(C₁—C₈)アルキルであり、

Dは、結合または—(CH₂)_n—であり；

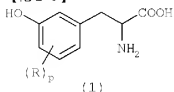
nは、0～8であり；

p は、0～5 であり；
 q は、0～1 であり；そして
 r は、1～2 である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であつて、

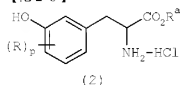
a) 式 (1)：

【化 2 4】



の化合物をアルコール $R^a\text{OH}$ によりエステル化して、式 (2)：

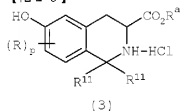
【化 2 5】



(ここで、 R^a は C_1 - C_4 アルキルまたは (D) フェニルである)
 の化合物を形成し；

b) 式 (2) の化合物を $R^{11}\text{COR}^{11}$ と反応させて、式 (3)：

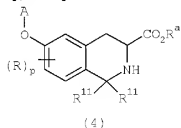
【化 2 6】



(ここで、 R^{11} は独立して、水素または C_1 - C_4 アルキルである)
 の化合物を形成し；

c) 式 (3) の化合物を活性化基と反応させて、式 (4)：

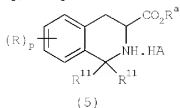
【化 2 7】



(ここで、A は活性化基である)
 の化合物を形成し；

d) 水素添加によって、式 (4) の化合物を脱酸素して、式 (5)：

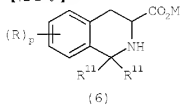
【化 2 8】



の化合物を得：

e) 必要に応じて式(5)の化合物を無機塩基と反応させて、式(6)：

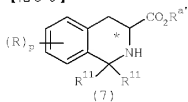
【化 2 9】



(ここで、HAは酸性基であり、Mは一価のカチオンである)の化合物を形成し：

f) 式 (5) または (6) の化合物を分割して、式 (7) :

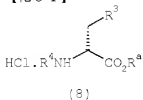
【化 3 0】



(ここで、Mは水素であり、R^aはHまたはR^aである)のキラル化合物を得；

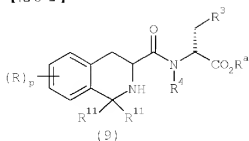
g) 式(7)の化合物を式(8)：

【化 3 1】



の化合物と反応させて、式(9)：

【化 3 2】



の化合物を得；次いで

h) 式 (9) の化合物を式：

【化 3 3】

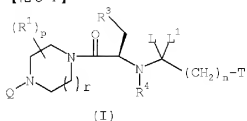


で示される化合物とカップリングさせて、式 I の化合物を得る工程を含む製造方法。

【請求項 3 1】

式 I：

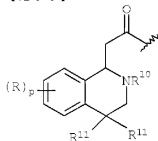
【化 3 4】



〔式中、

-CLL¹-(CH₂)_n-Tは、

【化 3 5】



であり、

Qは、

【化 3 6】



であり、

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

C₁ - C₈ アルコキシ、

C₁ - C₄ ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) OR⁹、

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリアル、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ COR⁹、

(D) NR⁹ CON (R⁹)₂、

(D) NR⁹ C (O) OR⁹、

(D) NR⁹ C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) NR⁹ C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ SO₂ R⁹、

(D) NR⁹ SO₂ N (R⁹)₂、

(D) NR⁹ (CH₂)_n ヘテロ環、

(D) NR⁹ (CH₂)_n ヘテロアリアル、

(D) OR⁹、

OSO₂ R⁹、

(D) [O] q (C₃ - C₇ シクロアルキル) 、

(D) [O] q (CH₂)_n アリアル、

(D) [O] q (CH₂)_n ヘテロアリアル、

(D) [O] q (CH₂)_n ヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、

(D) SO₂ R⁹、または

(D) SO₂ N (R⁹)₂

であり、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、R⁸ から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されており；

R¹ は、独立に：

水素、CONH (C₁ - C₈ アルキル)、C₁ - C₈ アルキル、(D) フェニル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリーールまたはチエニルであり、ここでアリーールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO$ (C_1-C_8 アルキル) (n は2~8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリーール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

(D) $OCOR^9$ 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリーール（ここで、アリーールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリーールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリーールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{10} は、独立に水素または (C_1-C_8) アルキルであり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0~8であり；

pは、0~5であり；

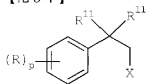
qは、0~1であり；そして

r は、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であつて、

a) 式 (1) :

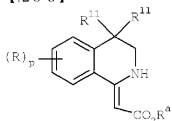
【化37】



(1)

(ここで、Xはハロであり、R¹¹は独立して、水素またはC₁-C₆アルキルである)の化合物を $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{R}^*$ (ここで、R*はC₁-C₆アルキルまたはベンジルである) と反応させて、式 (2) :

【化38】

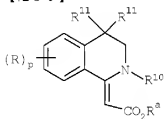


(2)

の化合物を得；

b) 式 (2) の化合物を保護して、式 (3) :

【化39】

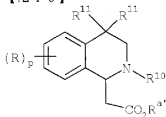


(3)

の化合物を形成し；

c) 式 (3) の化合物を水素添加して、式 (4) :

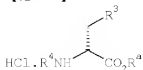
【化40】



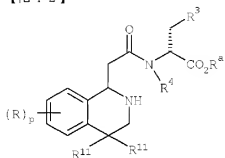
(4)

の化合物を得；

d) 式 (4) の化合物 (ここで、 R^* は水素または R^a である) を式 (5) :
【化 4 1】



(5)
の化合物とカップリングさせて、式 (6) :
【化 4 2】



(6)
の化合物を得；次いで
e) 式 (6) の化合物を構造式：
【化 4 3】



で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

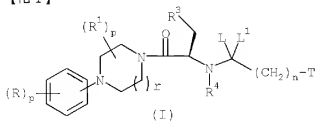
【補正の内容】

【0009】

【発明の要約】

本発明は、式 I :

【化 1】

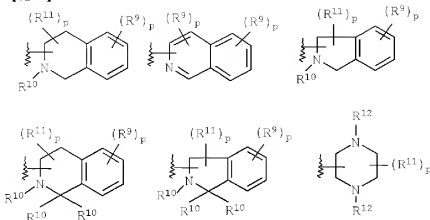


【式中、

L および L¹ は独立に水素または共同してオキソであり；

Tは、

【化2】



であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

C₁ - C₈ アルコキシ、

C₁ - C₄ ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) OR⁹、

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹CO₂R⁹、

(D) NR⁹CON (R⁹)₂、

(D) NR⁹C (O) OR⁹、

(D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹SO₂R⁹、

(D) NR⁹SO₂N (R⁹)₂、

(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロ環、

(D) NR⁹(CH₂)_nヘテロアリール、

(D) OR⁹、

OSO₂R⁹、

(D) [O] q (C₃ - C₇シクロアルキル)、

(D) [O] q (CH₂)_nアリール、

(D) [O] q (CH₂)_nヘテロアリール、

(D) [O] q (CH₂)_nヘテロ環 (ここで、q = 1 であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

(D) SR⁹、

- (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは

、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール

$(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n NR^8 SO_2 C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n SO_2 N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n [O] q C_1-C_8$ アルキル、

$(CH_2)_n [O] q (CH_2)_n NR^8 COR^8$ 、

$(CH_2)_n [O] q (CH_2)_n NR^8 SO_2 R^8$ 、

$(CH_2)_n [O] q$ -ヘテロ環または

$(CH_2)_n [O] q (C_1-C_8$ アルキル)-ヘテロ環

であり、ここでnは2~8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D) フェニル

$C(O)C_1-C_8$ アルキル、

$C(O)$ フェニル、

$SO_2 C_1-C_8$ アルキルまたは

SO_2 -フェニル

であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0~8であり；

pは、0~5であり；

qは、0~1であり；そして

rは、1~2である]

で示される、メラノコルチンレセプターアゴニストとしての新規なビペラジン誘導体またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体に関する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

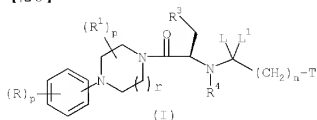
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明の態様は、式I：

【化3】

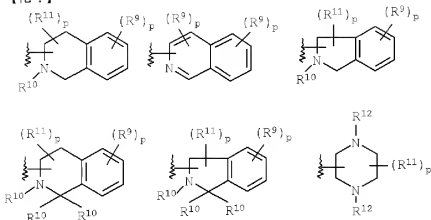


〔式中、

L および L¹ は独立に水素または共同してオキソであり；

T は、

【化4】



であり；

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

C₁ - C₈ アルコキシ、

C₁ - C₄ ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) OR⁹、

(D) C (O) SR⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹CO R⁹、

(D) NR⁹CON (R⁹)₂、

(D) NR⁹C (O) OR⁹、

(D) NR⁹C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) NR⁹C (=NR⁹) N (R⁹)₂、

(D) NR⁹SO₂R⁹、

(D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ 、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ アリール、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く）

(D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：
 水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^2 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：
 水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ （ n は2～8である）であり；

各 R^8 は、独立に：
 水素、
 ハロ、
 オキソ
 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、
 C_1-C_8 アルキル、
 (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリール、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、
 フェニル、

(D) COR^9 、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 (D) OR^9 、
 (D) OCOR^9 、
 (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、または
 (D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキル

は、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、(C_1-C_8)アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール

$(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n NR^8 SO_2C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n SO_2N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n [O]qC_1-C_8$ アルキル、

$(CH_2)_n [O]q(CH_2)_n NR^8 COR^8$ 、

$(CH_2)_n [O]q(CH_2)_n NR^8 SO_2R^8$ 、

$(CH_2)_n [O]q$ -ヘテロ環または

$(CH_2)_n [O]q(C_1-C_8$ アルキル)-ヘテロ環

であり、ここでnは2～8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

(D) フェニル

$C(O)C_1-C_8$ アルキル、

$C(O)$ フェニル、

$SO_2C_1-C_8$ アルキルまたは

SO_2 -フェニル

であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物、またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

式中、

Pは、0～5であり；

nは、0～8であり；

qは、0～1であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、(D) $C(O)R^9$ 、(D) $C(O)OR^9$ 、(D) $C(O)SR^9$ 、(D) $C(O)$ ヘテロアリール、(D) $C(O)$ ヘテロ環、(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、(D) $N(R^9)_2$ 、(D) NR^9COR^9 、(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、(D) $NR^9SO_2R^9$ 、(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、(D) OR^9 、 OSO_2R^9 、(D) $[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、(D) $[O]q(CH_2)_n$ アリール、(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、(D) $[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q=1$ であるとき、窒素1個を含むヘテロ環は除く）(D) SR^9 、(D) SOR^9 、(D) SO_2R^9 、または(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^9 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) $CO R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

(D) $OCOR^9$ 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルである]

である、上記式 I I ~ V で示される本発明の化合物。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

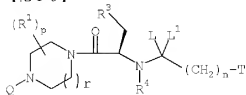
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

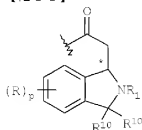
本発明のさらに別の態様は、式 I：

【化10】



(I)

[式中、
 $-CLL^1-(CH_2)_n-T$ は、
 【化11】



(式中、 R_1 は水素、 C_1-C_6 アルキル、Boc、CBZ、フェニル、Fmocまたは(C_1-C_6 アルキル)フェニルである)

であり、

Qは、

【化12】



であり、

Rは独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C_1-C_6 アルキル、

C_1-C_6 アルコキシ、

C_1-C_6 ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリアル、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]_q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、

(D) $[O] q (CH_2)_n$ アリール、
 (D) $[O] q (CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[O] q (CH_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く）

(D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される 1～5 個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8$ アルキル)、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される 1～3 の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO(C_1-C_8$ アルキル) (n は 2～8 である) であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を 1 個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

(D) $OCOR^9$ 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される 1～3 の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

C_1-C_8 アルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 C_1-C_8 アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $C(O)C_1-C_8$ アルキル、アリールまたは C_3-C_7 シクロアルキルであり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

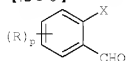
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式(1)：

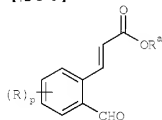
【化13】



(1)

で示される化合物を $CH_2=CH-C(O)OR^a$ と反応させて（ここで、 R^a は水素または C_1-C_8 アルキルであり、Xはハロである）、式(2)：

【化14】

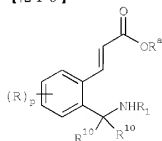


(2)

の化合物を得；

b) 酸性条件中、アミンの存在下、式(2)の化合物を還元的にアミノ化して、式(3)：

【化15】

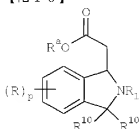


(3)

の化合物を得；

c) マイケル付加によって、式（3）の化合物を環化して、式（4）：

【化16】



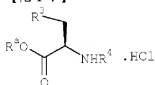
(4)

の化合物またはその立体異性体を得；

d) 式（4）の化合物またはその立体異性体（ここで、式（4）のR⁸はHである）を式

（5）：

【化17】

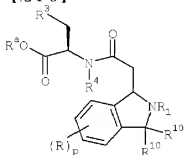


(5)

（ここで、式（5）のR⁸はC₁-C₈アルキルである）

の化合物とカップリングさせて、式（6）：

【化18】



(6)

の化合物を得；次いで

e) 式（6）（ここで、R⁸はHである）

の化合物を構造：

【化19】

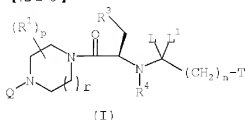


で示される化合物とカップリングさせて、式（I）の化合物を得る工程を含む方法である。

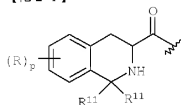
【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0042
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0042】

本発明のさらに別の態様は、式 I
 【化 2 3】



【式中、
 $-\text{CLL}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{T}$ は、
 【化 2 4】



であり、
 Qは、
 【化 2 5】



であり、
 Rは独立して：

水素、
 ヒドロキシ、
 シアノ、
 ニトロ、
 ハロ、
 C_1-C_8 アルキル、
 C_1-C_8 アルコキシ、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ 、
 (D) $\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、
 (D) $\text{C}(\text{O})$ ヘテロ環、
 (D) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、

- (D) NR^3COR^9 、
- (D) $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^9)_2$ 、
- (D) $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
- (D) $\text{NR}^3\text{C}(\text{R}^9)=\text{N}(\text{R}^9)$ 、
- (D) $\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
- (D) $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^9$ 、
- (D) $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
- (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環、
- (D) $\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
- (D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

- (D) $[\text{O}]_q(\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ 、
- (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ アリール、
- (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
- (D) $[\text{O}]_q(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)

- (D) SR^9 、
- (D) SOR^9 、
- (D) SO_2R^9 、または
- (D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^6 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である) であり；

各 R^8 は、独立に：

- 水素、
- ハロ、
- オキソ
- $\text{N}(\text{R}^{10})_2$
- C_1-C_8 アルキル、
- (D) C_3-C_7 シクロアルキル、
- C_1-C_4 ハロアルキル、
- C_1-C_4 アルコキシ、
- ヘテロアリール、
- ヒドロキシ、
- ヘテロ環 (窒素を1個含むヘテロ環を除く)、
- フェニル、
- (D) COR^9 、
- (D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$
- (D) OR^9 、

- (D) OCOR^9 、
 (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、または
 (D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1\text{--C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に水素または $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキルであり、

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

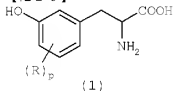
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式(1)：

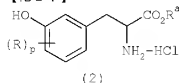
【化26】



（ここで、 R^p は $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルまたは(D)フェニルである）

の化合物をアルコール R^aOH とエステル化して、式(2)：

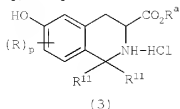
【化27】



の化合物を形成し；

b) 式(2)の化合物を $\text{R}^{11}\text{COR}^{11}$ と反応させて、式(3)：

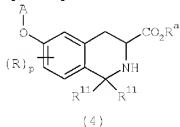
【化 2 8】



(ここで、 R^{11} は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルである)
の化合物を形成し；

e) 式 (3) の化合物を活性化基と反応させて、式 (4)：

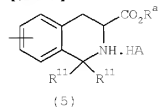
【化 2 9】



(ここで、Aは活性化基である)
の化合物を形成し；

d) 水素添加によって、式 (4) の化合物を脱酸素して、式 (5)：

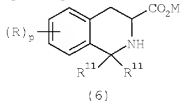
【化 3 0】



の化合物を得；

e) 必要に応じて式 (5) の化合物を無機塩基と反応させて、式 (6)：

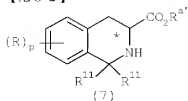
【化 3 1】



(ここで、HAは酸性基であり、Mは一価のカチオンである)
の化合物を形成し；

f) 式 (5) または (6) の化合物を分割して、式 (7)：

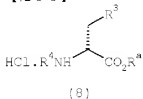
【化 3 2】



(ここで、Mは水素であり、R^a’ はHまたはR^aである)
のキラル化合物を得；

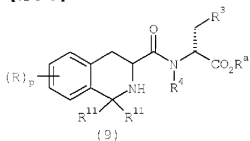
g) 式 (7) の化合物を式 (8)：

【化 3 3】



の化合物と反応させて、式 (9)：

【化 3 4】



の化合物を得；次いで

h) 式 (9) の化合物を式：

【化 3 5】



で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

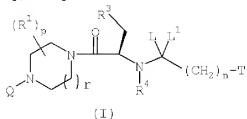
【補正方法】変更

【補正の内容】

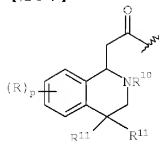
【0043】

さらに別の本発明の態様は、式 I：

【化 3 6】



[式中、
 $-CLL^1-(CH_2)_n-T$ は、
 【化 3 7】



であり、
 Q は、
 【化 3 8】



であり、
 R は独立して：

- 水素、
 ヒドロキシ、
 シアノ、
 ニトロ、
 ハロ、
 C_1-C_8 アルキル、
 C_1-C_8 アルコキシ、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 (D) $C(O)R^9$ 、
 (D) $C(O)OR^9$ 、
 (D) $C(O)SR^9$ 、
 (D) $C(O)$ ヘテロアリール、
 (D) $C(O)$ ヘテロ環、
 (D) $C(O)N(R^9)_2$ 、
 (D) $N(R^9)_2$ 、
 (D) NR^9COR^9 、
 (D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、
 (D) $NR^9C(O)OR^9$ 、
 (D) $NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、

(D) $\text{NR}^9\text{C} (= \text{NR}^9) \text{N} (\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、
 (D) $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{N} (\text{R}^9)_2$ 、
 (D) $\text{NR}^9 (\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環、
 (D) $\text{NR}^9 (\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) OR^9 、
 OSO_2R^9 、
 (D) $[\text{O}]_q (\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ 、
 (D) $[\text{O}]_q (\text{CH}_2)_n$ アリール、
 (D) $[\text{O}]_q (\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、
 (D) $[\text{O}]_q (\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く）

(D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、
 (D) SO_2R^9 、または
 (D) $\text{SO}_2\text{N} (\text{R}^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

R^2 は、独立に：

水素、 $\text{CONH} (\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 C_1-C_8 アルキル、(D) フェニル、(D) C_3-C_7 シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、(D) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{C} (\text{O}) \text{R}^9$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{OR}^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O} (\text{C}_1-\text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である) であり；

各 R^6 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N} (\text{R}^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C} (\text{O}) \text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1\text{--C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3\text{--C}_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{10} は、独立に水素または $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ アルキルであり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

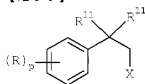
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式(1)：

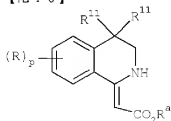
【化39】



(1)

（ここで、Xはハロであり、 R^{11} は独立して、水素または $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルである）の化合物を $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ （ここで、 R^a は $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキルまたはベンジルである）と反応させて、式(2)：

【化40】

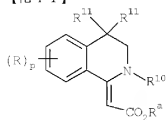


(2)

の化合物を得；

b) 式(2)の化合物を保護して、式(3)：

【化 4 1】

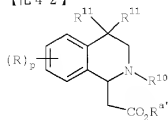


(3)

の化合物を形成し：

c) 式 (3) の化合物を水素添加して、式 (4)：

【化 4 2】

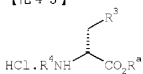


(4)

の化合物を得；

d) 式 (4) の化合物 (ここで、R^a' は水素またはR^aである) を式 (5)：

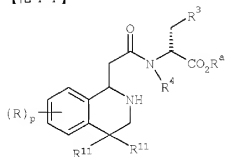
【化 4 3】



(5)

の化合物とカップリングさせて、式 (6)：

【化 4 4】



(6)

の化合物を得；次いで

e) 式 (6) の化合物を式 (7)：

【化 4 5】



(7)

で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法である。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0175

【補正方法】変更

【補正の内容】

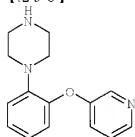
【0175】

製造例 31A

(2-ブロモフェノールの o-アリール化次いでバックウォルド)

1- [2- (ピリジン-3-イルオキシ) -フェニル] -ピペラジン

【化 9 5】



2-ブロモフェノール (355 mg, 2.05 mmol)、3-ピリジル-ボロン酸 (500 mg, 4.1 mmol)、酢酸銅 (745 mg, 4.1 mmol) およびピリジン (3.3 mL, 4.1 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に加え、空気下で約 48 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、層を分離した。有機層を 5N NaOH で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルを用いてクロマトグラフィー (MeOH/ジクロロメタン) に付して 3- (2-ブロモフェノキシ) -ピリジン (30 mg, 6%) を黄色の油状物として得た。MS 実測値: 249.1 M + 1. 製造例 1A に記載のバックウォルド反応を用いて 3- (2-ブロモフェノキシ) -ピリジンをピペラジンとカップリングさせ標題の化合物を得た。LRMS (ESI+) : 256.1 (M+1)

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0222

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0222】

MeOH (10 mL) 中の、N-boc-4- (2-ホルミル-3-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペラジン (358 mg, 1 mmol, 1.0 当量) の溶液に、ピロリジン (0.093 mL, 1.1 mmol, 1.1 当量) を加えた。この混合物を一晩還流した。この反応物を約 0℃ に冷却し、NaBH₄ 担持アルミナ (アルミナベースに対し 10 重量%、570 mg, 1.5 mmol, 1.5 当量) を加えた。添加を完了した後、氷浴を取り外し、この混合物を室温で約 2 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し濃

縮した。この溶液をEtOAc (50 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。水層をEtOAcで抽出した(2×)。集めた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(35 gのSiO₂、40 mL/分、直線勾配0~10%MeOH/CH₂Cl₂で225分間、および10%MeOH/CH₂Cl₂で27分間)により標題の化合物(298 mg, 0.72 mmol, 72%)を得た。LRMS (ESI+) : 414.3 (M+1)

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0241

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0241】

140 mLのDMF中の、N-boc-4-[2-(3-クロロプロピルアミノ)-フェニル]-ピペラジン(593 mg, 1.42 mmol)の溶液に、NaH(567 mg (60%油中分散)、1.4 mmol)を加えた。約1時間攪拌した後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して約740 mgのN-boc-4-[2-(1,1-ジオキソイソチアゾリン-2-イル)-フェニル]-ピペラジンを得た。LRMS (ESI+) : 382.1 [M+1]

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0390

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0390】

PP4の製造

2c (R = 4, 5-OMe)を生成するための1cのアクリル酸メチルとのHeckカップリング: 1c (906 mg, 3.70 mmol)のトルエン(2 mL)溶液に、Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.074 mmol, 2 mol%)、P(O-tert-Bu)₃ (45 mg, 0.148 mmol, 4 mol%)、アクリル酸メチル(0.5 mL, 5.55 mmol)およびEt₃N(1.5 mL, 11.1 mmol)を加えた。混合物を80℃で21時間攪拌し、室温まで冷却し、H₂O(40 mL)と混合した。有機化合物をEtOAc(50 mL)で抽出し、食塩水(40 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1c(466 mg, 47%)を回収し、続いて2c(4, 5-OMe)(450 mg, 49%)を得た。